CHIMIOTHÉRAPIE DU PALUDISME

DEUXIÈME ÉDITION

Sous la direction de

L.J. BRUCE-CHWATT

Emeritus Professor of Tropical Hygiene, Université de Londres; anciennement Director, Ross Institute, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres, Angleterre

R.H. BLACK

Professor of Tropical Medicine, Commonwealth Institute of Health, University of Sydney, Sydney, NSW, Australie

CRAIG J. CANFIELD

Director, Division of Experimental Therapeutics, Walter Reed Army Institute of Research, Washington, DC, Etats-Unis d'Amérique

D.F. CLYDE

Conseiller régional principal pour le paludisme, Bureau régional de l'OMS pour l'Asie du Sud-Est, New Delhi, Inde

W. PETERS

Professor of Medical Protozoology, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres, Angleterre; anciennement Walter Myers Professor of Parasitology, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool, Angleterre

W.H. WERNSDORFER

Chef de l'unité Recherche et Renseignements techniques, Programme d'Action antipaludique, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse



ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

GENÈVE

1984

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ
SÉRIE DE MONOGRAPHIES

N° 27

CHIMIOTHÉRAPIE DU PALUDISME

DEUXIÈME ÉDITION

Première édition 1956
Deuxième édition 1984

ISBN 92 4 240027 0

IMPRIMÉ EN FRANCE

81/5132 — Berger Levrault — 2500

TABLE DES MATIÈRES

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ
SÉRIE DE MONOGRAPHIES

N° 27

CHIMIOTHÉRAPIE DU PALUDISME

MISE À JOUR DE LA DEUXIÈME ÉDITION

Avertissement

Les modifications qui figurent dans la présente mise à jour sont celles qui ont été introduites dans la deuxième édition anglaise de «Chimiothérapie du paludisme» devenue ainsi en 1986 deuxième édition révisée. Il ne sera pas publié de deuxième édition révisée française, la mise à jour en tenant lieu.

Certaines parties sont entièrement nouvelles, d'autres sont modifiées ou même supprimées. La bibliographie et l'index ont été remaniés en conséquence.

Page 8, après la préface, avant le chapitre 1:
insérer (traduit de la deuxième édition révisée anglaise):

DEUXIÈME ÉDITION RÉVISÉE, 1986

LES PROGRÈS DE LA CHIMIOTHÉRAPIE DU PALUDISME, 1981-1986

Depuis la publication de la deuxième édition [en anglais] de cet ouvrage, en 1981, la chimiothérapie du paludisme a fait bien des progrès. Un Groupe scientifique de la Chimiothérapie du paludisme réuni à Genève en septembre 1983 les a passés en revue. Le rapport établi par le Groupe[1] fait une large place à l'impact négatif de la pharmacorésistance de *Plasmodium falciparum* et de l'extension croissante de celle-ci, notamment en Afrique au sud du Sahara. On y trouve examinés en détail les résultats obtenus avec la méfloquine et l'association méfloquine-sulfadoxine-pyriméthamine. La méfloquine et l'association triple ont été récemment homologuées et cette dernière sera bientôt disponible pour le traitement du paludisme polypharmacorésistant. Le Groupe scientifique a exprimé sa préoccupation quant au maintien de l'efficacité des antipaludiques et a formulé des recommandations applicables à leur utilisation dans un but opérationnel. Devant l'impossibilité d'éviter définitivement l'apparition d'une résistance aux antipaludiques, on aura sans cesse besoin de nouveaux médicaments. Les phénanthryl carbinols et les pyridine carbinols sont des composés potentiellement intéressants, arrivés à un stade avancé de leur mise au point, et prometteurs. Il se pourrait que l'artémisinine (qinghaosu) et certains de ses dérivés se révèlent des drogues intéressantes dans le traitement d'urgence du paludisme à falciparum sous sa forme grave. Il existe encore d'autres composés qui méritent d'être mis au point jusqu'au stade pré-clinique et clinique. Toutefois, ces investigations comme la recherche de nouveaux médicaments potentiels et d'idées directrices novatrices en matière de chimiothérapie du paludisme dépendront en grande partie de l'intensité des recherches futures.

La chimiothérapie du paludisme a ces dernières années joué un rôle important dans les soins de santé primaires et dans la réalisation des objectifs fondamentaux que sont la prévention de la mortalité et la maîtrise de la morbidité et des souffrances dues au paludisme. Grâce aux antipaludiques, il est possible de viser de tels objectifs dans des secteurs où d'autres mesures de lutte antipaludique ne peuvent être appliquées pour des raisons techniques, opérationnelles ou financières. Il importe donc d'employer ces médicaments avec discernement en vue de leur conserver leur efficacité.

Les paragraphes suivants résument les progrès en chimiothérapie du paludisme réalisés depuis la publication de la deuxième édition de *Chimiothérapie du paludisme*. Certains de ces faits nouveaux ont entraîné des remaniements des chapitres principaux de l'ouvrage.

---

[1] OMS, Série de Rapports techniques, N° 711, 1984 (*Progrès en chimiothérapie du paludisme*: rapport d'un Groupe scientifique de l'OMS).

Pharmacorésistance de *P. falciparum*

La chloroquino-résistance manifestée par *P. falciparum* en Asie orientale et en Océanie s'est confirmée de nouveau et étendue considérablement vers l'ouest. La totalité de l'Indonésie et pratiquement toutes les régions de l'Inde où sévit *P. falciparum* sont maintenant touchées par la chloroquino-résistance, également signalée dans un foyer du nord du Pakistan. En Amérique du Sud, la situation est pour l'essentiel restée inchangée en ce qui concerne la répartition géographique mais on assiste à une stabilisation générale du degré de résistance.

Des changements considérables et alarmants sont survenus en Afrique au sud du Sahara et dans les îles au large de la côte orientale. A l'heure actuelle, *P. falciparum* chloroquino-résistant a déjà été notifié dans 14 pays africains à savoir l'Angola, le Burundi, les Comores, le Gabon, le Kenya, Madagascar, le Malawi, la Namibie, l'Ouganda, la République centrafricaine, la République-Unie de Tanzanie, le Soudan, le Zaïre et la Zambie. Si la chloroquine est toujours relativement utile en clinique dans le traitement du paludisme à falciparum chez la plupart des sujets semi-immuns, nombreuses sont les réponses de type RII et même RIII qui ont été observées chez le jeune enfant notamment au Malawi, en République-Unie de Tanzanie et en Zambie.

La résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine, association administrée en première intention comme traitement de remplacement, s'est également propagée et bien implantée dans certains noyaux de chloroquino-résistance en Amérique du Sud et en Asie orientale: Brésil, Colombie, Kampuchea démocratique, Thaïlande et Viet Nam. Dans certaines zones de la Thaïlande par exemple, la sulfadoxine-pyriméthamine a une efficacité tellement affaiblie qu'elle ne peut plus être employée en routine dans le traitement d'attaque du paludisme à falciparum. Des cas de résistance de *P. falciparum* à la sulfadoxine-pyriméthamine ont également été signalés dans des pays d'Afrique orientale: Kenya, République-Unie de Tanzanie et Zambie.

Evaluation de la réponse de *P. falciparum* aux antipaludiques

Après traitement, 28 jours d'observation suffisent en général — mais pas toujours — pour exclure des réponses de type RI lors d'une épreuve *in vivo* de sensibilité à la chloroquine; il faut toutefois bien plus longtemps, 63 jours, pour s'assurer d'une réponse S à la méfloquine. Avec ce dernier produit la durée d'observation est prolongée, la méfloquine ayant une demi-vie longue (ordinairement 20 à 30 jours chez l'adulte).

Le macrotest *in vitro* pour la détermination de la sensibilité de *P. falciparum* à la méfloquine a été éliminé et remplacé par le microtest qui existe maintenant également pour la détermination de la sensibilité à l'amodiaquine et à la quinine ainsi qu'à la chloroquine et à la méfloquine. Un mode opératoire applicable à la détermination de la sensibilité à la sulfadoxine-pyriméthamine est en cours de mise au point.

Chimioprophylaxie du paludisme

On trouvera dans le rapport du Groupe scientifique de la Chimiothérapie du Paludisme[2] des recommandations détaillées concernant la chimioprophylaxie du paludisme dans divers cas: chez les voyageurs non immuns séjournant dans des zones impaludées, chez les résidents non immuns et semi-immuns des zones impaludées et chez certains groupes à risque. La pyriméthamine seule ne peut plus être recommandée à titre prophylactique; d'après des observations récentes sur l'administration journalière de 200 mg de proguanil en Afrique orientale[3], ce médicament conserve un pouvoir prophylactique remarquable contre le paludisme à falciparum.

L'introduction prochaine de la méfloquine, seule ou en association avec la sulfadoxine et la pyriméthamine, amènera vraisemblablement à modifier les recommandations prophylactiques dans les zones à *P. falciparum* polypharmaco-résistant où jusqu'ici la pratique courante consistait à administrer une association d'amino-4 quinoléine (amodiaquine ou chloroquine) et de sulfadoxine-pyriméthamine.

Utilisation opérationnelle des antipaludiques

L'utilisation opérationnelle des antipaludiques a été étudiée abondamment par le Groupe scientifique de la Chimiothérapie du paludisme en 1983.[2] En raison de la pression considérable (à l'origine de la sélection) exercée par le traitement médicamenteux de masse (en particulier s'il est répétitif) et le risque consécutif de favoriser et d'accélérer l'apparition et la propagation d'une pharmocorésistance, l'administration et la prophylaxie à grande échelle ne sont plus recommandées. On recommande plutôt l'utilisation de schémas thérapeutiques à doses curatives pour le traitement des cas de paludisme clinique, et chaque fois que possible en s'appuyant sur le diagnostic microscopique. La notion de soins de santé primaires se prête à une conduite de ce type, laquelle devient presque obligatoire dans les régions de polypharmacorésistance, lorsqu'il faut employer d'autre drogues relativement onéreuses. Les femmes enceintes constituent le seul groupe parmi les résidents semi-immuns des zones impaludées chez lesquels la chimioprophylaxie est recommandée (du quatrième mois de la grossesse à 6 semaines après l'accouchement).

Le traitement présomptif (c'est-à-dire le traitement à administrer à un paludéen présumé, au moment du prélèvement sanguin destiné à l'examen, en vue du traitement symptomatique et de la prévention de la transmission) ne sera utilisé que lorsque le délai entre le prélèvement sanguin et l'administration du traitement curatif peut être maintenu inférieur à 7 jours.

---

[2] OMS, Série de Rapports techniques, N° 711, 1984.

[3] McLarty, D. G. et al. *Lancet*, **2**: 656-658 (1984).

Les considérations ci-dessus excluent que l'on continue d'utiliser les médicaments à des doses faibles qui risquent de ne pas avoir le pouvoir curatif nécessaire, dans des régions où l'immunité générale est relativement élevée, en Afrique tropicale par exemple. On doit alors utiliser des posologies curatives, d'autant plus nécessaires que la présence du paludisme clinique atteste une insuffisance immunitaire chez le patient.

Traitement radical du paludisme à vivax et à ovale

Le traitement hypnozoïtocide (anti-rechutes) du paludisme à vivax et à ovale chez l'adulte repose en général sur l'administration pendant 15 jours de doses journalières de 15 mg de primaquine (base) après un traitement schizontocide par une amino-4 quinoléine. Ce traitement peut provoquer une méthémoglobinémie et une hémolyse importantes chez les sujets porteurs d'un déficit en glucose-6 phosphate déshydrogénase (G6PD), traités plus efficacement par des doses *hebdomadaires* de 45 mg de primaquine pendant 8 semaines. Ce schéma thérapeutique est mieux toléré que l'administration journalière d'une dose plus faible; il peut être administré sans dosage préalable de la G6PD et est intéressant là où le déficit en G6PD est fréquent.

Traitement du paludisme grave et compliqué

Des études récentes sur la prise en charge du neuropaludisme indiquent que les corticostéroïdes sont contre-indiqués dans le traitement de cette affection.[4] De même, l'héparine n'apporte rien et peut être particulièrement dangereuse.[5]

Avec une dose de charge initiale de 20 mg de quinine par kg de poids corporel en cas d'accès pernicieux et en l'absence reconnue de traitement antérieur, on peut instaurer des taux plasmatiques de quinine élevés (15-20 mg/l) au cours de la phase aiguë. L'efficacité d'un tel traitement l'emporte sur les risques de toxicité et le patient auquel on administre une telle dose de charge a une probabilité de survie supérieure à celle du patient traité selon la méthode conventionnelle.[6] On a constaté que la pharmacocinétique de la quinine est considérablement modifiée par l'infection palustre, la clairance et le volume apparent de distribution étant abaissés pendant la phase aiguë du paludisme à falciparum. Ainsi, une réduction de la posologie après l'amélioration clinique [comme il était indiqué dans l'édition française en 1984 de l'ouvrage] est inadéquate et on recommande d'administrer la quinine en trois doses quotidiennes de chacune 10 mg/kg de poids corporel pendant 7-10 jours (voir tableau 7 de la mise à jour).

---

[4] WARRELL, D. A. ET AL. *New England Journal of Medicine*, **306**: 313-319 (1982).

[5] PUNYAGUPTA, S. ET AL. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **23**: 551-559 (1974).

[6] WHITE, N. J. ET AL. *American Journal of Medicine*, **73**: 564-572 (1982).

L'administration parentérale de quinine (par voie intramusculaire ou intraveineuse) chez l'enfant est rigoureusement contre-indiquée en raison de sa toxicité.

Il ressort des études de White et de ses collaborateurs[7] que la quinidine est plus efficace que la quinine. D'autres observations, jusqu'ici non publiées, ont confirmé ces résultats. Lorsque la quinine fait défaut, la quinidine peut donc constituer un traitement de remplacement acceptable pour le traitement d'urgence du paludisme grave et compliqué. Ce médicament est en général disponible dans le service de cardiologie des établissements hospitaliers. Toutefois on surveillera attentivement la survenue éventuelle d'effets cardiotoxiques dus à la quinidine.

Méfloquine

A la suite d'études précliniques détaillées et d'essais cliniques et de terrain très poussés,[8] tant la méfloquine seule que son association avec la sulfadoxine et la pyriméthamine ont été homologuées en Suisse. L'homologation de l'association est en cours dans plusieurs pays où *P. falciparum* polypharmacorésistant constitue un problème.

Chez les modèles expérimentaux, l'association de sulfadoxine et de pyriméthamine à la méfloquine s'est révélé retarder la survenue d'une résistance à cette dernière substance. Par suite, on n'envisage nullement de l'employer ou même de la commercialiser seule (elle est déposée sous le nom de marque de Lariam) dans les pays de transmission de *P. falciparum*. De même, on a l'intention de limiter l'emploi de l'association méfloquine-sulfadoxine-pyriméthamine (qu'on trouvera dans le commerce sous l'appellation commerciale de Fansimef) essentiellement au traitement curatif du paludisme à falciparum.

Les comprimés de Fansimef contiennent 250 mg de méfloquine (base), 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine. La posologie thérapeutique chez l'adulte normal (50-70 kg) est de 3 comprimés de Fansimef administrés en une seule prise. Chez l'adulte et l'enfant de plus de 5 ans on adaptera la posologie à raison de 12,5 mg de méfloquine (base) par kg de poids corporel. Le médicament est en général bien toléré mais il sera conseillé aux patients sous Fansimef de s'aliter au moins 3 jours, 7 de préférence.

L'administration du Fansimef à la femme enceinte et à l'enfant de moins de 5 ans n'est pas encore homologuée, les observations cliniques pertinentes n'étant pas encore achevées.

Le Groupe scientifique de la Chimiothérapie du paludisme, conscient qu'il est urgent de protéger la méfloquine et de faire en sorte qu'elle soit diffusée, a fortement recommandé:

---

[7] WHITE, N. J. ET AL. *Lancet*, **2**: 1069-1071 (1981).

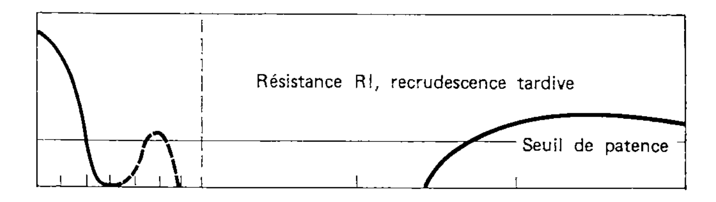
[8] OMS, Série de Rapports techniques, N° 711, 1984.

a) aux pouvoirs publics de prendre des dispositions réglementaires en vue de contrôler de façon rigoureuse l'importation, la distribution et l'utilisation de la méfloquine, seule ou en association médicamenteuse;
b) de limiter l'utilisation de la méfloquine par les collectivités en zones d'endémie au traitement au sein de certains groupes des accès palustres aigus susceptibles d'être imputés à une polypharmacorésistance de *P. falciparum*;
c) d'utiliser en prophylaxie et en thérapeutique, à la place de la méfloquine et lorsqu'on en dispose, des associations médicamenteuses connues pour retarder l'apparition d'une pharmacorésistance;
d) de *ne pas* distribuer la méfloquine seule dans un but prophylactique aux résidents des régions d'endémie.

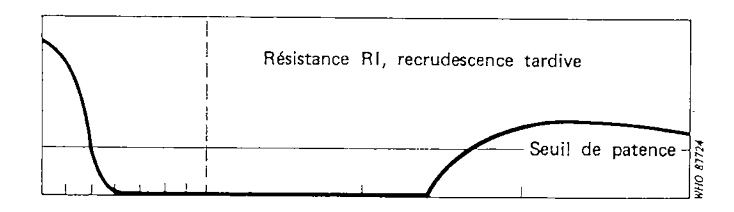
Page 61, paragraphe 6), ligne 9:
au lieu de: les formes exoérythrocytaires secondaires.
lire: les stades tissulaires de latence (hypnozoïtes).

Page 85, paragraphe 6), lignes 8 à 10:
supprimer: Comme il a été démontré que le triméthoprime est doué d'activité clinique contre *P. falciparum*, il est utilisé comme antipaludique, en association avec un sulfamide (sulfalène) (voir page 139).

Page 111, Fig. 27, deuxième graphique:
remplacer:



par:



Page 115, paragraphe *Amino-4 quinoléines: amodiaquine*, première ligne :
au lieu de: Les souches de *P. falciparum* résistantes à la chloroquine le sont également, quoique à un degré différent, à l'amodiaquine qui lui est étroitement apparentée.
lire: Les souches de *P. falciparum* résistantes à la chloroquine ne le sont pas forcément aussi à l'amodiaquine qui lui est étroitement apparentée.

Page 115, paragraphe *Amino-4 quinoléines: amodiaquine*, deuxième alinéa, deuxième ligne:
au lieu de: est la même que
lire: ressemble à

Page 117, premier alinéa:
au lieu de: Les inhibiteurs de la dihydrofolate-réductase comme le proguanil et la pyriméthamine continuent de jouer un rôle important dans la prophylaxie du paludisme, en particulier là où prédominent *P. vivax* et *P. malariae*, mais des souches de *P. falciparum* résistant à l'un et/ou à l'autre se rencontrent dans certaines localités de toutes les régions d'endémie, y compris l'Afrique.
lire: Les inhibiteurs de la dihydrofolate-réductase comme le proguanil et la pyriméthamine continuent de jouer un rôle important dans la prophylaxie du paludisme, en particulier là où prédominent *P. vivax* et *P. malariae*. Des souches de *P. falciparum* résistant à l'un et/ou à l'autre de ces deux inhibiteurs se rencontrent dans certaines localités de toutes les régions d'endémie, y compris l'Afrique.

Page 129, TABLEAU 7, colonne de droite:
remplacer:

Quinine[2]
1 800 mg (2 000 mg) en doses fractionnées
1 800 mg (2 000 mg) en doses fractionnées
1 200 mg (1 300 mg) en doses fractionnées
1 200 mg (1 300 mg) en doses fractionnées
1 200 mg (1 300 mg) en doses fractionnées
9 600 mg à 14 000 mg sur 7 à 10 jours

par:

Quinine[2]
1 800 mg (1 950 mg) en doses fractionnées
1 800 mg (1 950 mg) en doses fractionnées
1 800 mg (1 950 mg) en doses fractionnées
1 800 mg (1 950 mg) en doses fractionnées
1 800 mg (1 950 mg) en doses fractionnées
12 600 mg à 13 830 mg sur 7 à 10 jours

Page 129, TABLEAU 7, note 2 au bas du tableau, première ligne:
remplacer: La dose totale de quinine pour le traitement est administrée à raison de 6 comprimés par jour les deux premiers jours et de 4 comprimés par jour les cinq à dix jours suivants. Certains auteurs préfèrent toutefois maintenir la dose quotidienne à 1800 mg pendant 7 jours. Les doses indiquées entre parenthèses correspondent à la teneur en quinine de comprimés dont la formulation est encore de 10 grains ou de 650 mg par comprimé.
par: La dose totale de quinine pour le traitement est administrée à raison de 6 comprimés par jour pendant 7 jours. Les doses indiquées entre parenthèses correspondent à la teneur en quinine de comprimés dont la formulation est encore de 10 grains soit 650 mg par comprimé.

Page 134, paragraphe *Traitement général*, 5e paragraphe:
supprimer tout le paragraphe

Page 138, paragraphe **Traitement des infections résistantes aux amino-4 quinoléines**, 3e paragraphe:
au lieu de: Cependant, des expériences plus récentes ont montré que deux associations médicamenteuses sont nettement supérieures à toutes les autres. La première consiste à administrer 600 mg de quinine deux ou trois fois par jour pendant deux jours puis, le troisième jour, deux à trois comprimés d'une association d'un sulfamide à longue durée d'action et de pyriméthamine (dans un rapport de 20 à 1) ou d'autres antifoliques. Dans le paludisme grave, la quinine administrée le premier jour par voie intraveineuse agit plus rapidement.
lire: Cependant, des expériences récentes ont montré que c'est avec une cure courte de quinine qu'on obtient les meilleurs résultats (600 mg, 3 fois par jour, pendant 2 ou 3 jours) suivie le troisième jour de 3 comprimés d'une association de sulfamides retard et de pyriméthamine (dans un rapport de 20 à 1). L'association sulfamide-pyriméthamine peut également être administrée au jour 1 de la cure de quinine. Dans le paludisme grave, la quinine administrée le premier jour par voie intraveineuse agit plus rapidement.

Page 138, paragraphe **Traitement des infections résistantes aux amino-4 quinoléines**, paragraphe 1):
au lieu de: 1000 mg, *lire:* 1500 mg
au lieu de: 50 mg, *lire:* 75 mg
supprimer: ou le même traitement suivi 6 heures plus tard de

sulfadoxine	500 mg	} dose unique
pyriméthamine	25 mg	

Page 139, paragraphe 2):
au lieu de: 1000 mg, *lire:* 1500 mg
au lieu de: 50 mg, *lire:* 75 mg

Page 139, paragraphe 3):
supprimer tout le paragraphe

Page 139, avant-dernier paragraphe:
au lieu de: Les infections à *P. falciparum* résistantes à la chloroquine et aux associations sulfamide/pyriméthamine peuvent être traitées à la quinine (posologie pour adultes: 3×600 mg par jour pendant 5 à 7 jours), ce traitement étant suivi par l'administration de tétracycline (posologie pour adultes: 4×250 mg par jour pendant 7 jours).
lire: Les infections à *P. falciparum* résistantes à la chloroquine et aux associations sulfamide/pyriméthamine peuvent être traitées à la quinine (posologie pour adultes: 3×600 mg par jour pendant 5 à 7 jours) et à la tétracycline, administrée simultanément ou à la suite de la quinine (posologie pour adultes: 4×250 mg par jour pendant 7 jours).

Page 141, lignes 6 à 12:
au lieu de: Les injections de chloroquine sont efficaces, mais chez les nourrissons et les jeunes enfants elles peuvent causer des convulsions épileptiformes qui peuvent être fatales ou causer des lésions irréversibles du système nerveux. Chez les enfants plus grands, la dose de chloroquine base administrée par injection intramusculaire ne doit pas dépasser 5 mg par kg de poids corporel, et la dose totale administrée en 24 heures ne doit pas dépasser 10 mg par kg de poids corporel.
lire: Les injections de chloroquine sont efficaces, mais chez le nourrisson et chez l'enfant elle provoquent parfois des convulsions épileptiformes et un collapsus cardio-vasculaire qui risquent d'être fatals ou d'entraîner des lésions irréversibles du système nerveux. L'administration de chloroquine par voie parentérale chez le nourrisson et l'enfant est par suite contre-indiquée.

Page 145, ligne 6:
insérer après le point: La pyriméthamine est contre-indiquée pendant la grossesse.

Page 159, entre l'avant-dernier et le dernier paragraphe:
insérer: En raison des effets secondaires mentionnés ci-dessus, les tétracyclines sont contre-indiquées pendant la grossesse et chez l'enfant de moins de 8 ans.

Page 226, Annexe 6, titre:
au lieu de: Epreuves *in vitro* pour l'évaluation et la sensibilité de *P. falciparum* à la chloroquine, à l'amodiaquine et à la méfloquine.
lire: Epreuves *in vitro* pour l'évaluation de la sensibilité de *P. falciparum* à la chloroquine et à la méfloquine.

Page 230, titre:
au lieu de: Mode d'emploi du nécessaire d'épreuve pour l'évaluation de la réponse de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine et à l'amodiaquine *in vitro* (Microtechnique)[1]
lire: Mode d'emploi du nécessaire d'épreuve pour l'évaluation de la réponse de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine et à la méfloquine *in vitro* (Microtechnique)[1]

Page 230, paragraphe *1.2*, titre:
au lieu de: 1.2. Amodiaquine, lire: 1.2. Méfloquine

Page 230, paragraphe *1.2*, ligne H du tableau:
au lieu de: 11,3, *lire:* 16

Page 230, paragraphe *1.2*, premier paragraphe:
au lieu de: Le godet A représente le témoin; les godets B-H représentent une série de concentrations d'amodiaquine basée sur la progression géométrique suivante: 2^{-1}, 2^0; 2^1; 2^2 et 2^3 pmol, avec des concentrations intermédiaires de $2^{2,5}$ (godet F) et $2^{3,5}$ (godet H).
lire: Le godet A est le témoin; les godets B-H contiennent une série de concentrations de méfloquine basée sur la progression géométrique suivante: 2^{-1}, 2^0, 2^1, 2^2, 2^3 et 2^4 pmol, avec une concentration intermédiaire de $2^{2,5}$ (godet F).

Page 230, paragraphe *1.2*, deuxième alinéa:
au lieu de: A titre d'essai on a également établi des plaques dosées à la quinine et à la méfloquine.
lire: Il existe également des plaques dosées à la quinine et à l'amodiaquine.

Page 231, paragraphe *d*),
au lieu de: l'amodiaquine, *lire:* la méfloquine

Page 231, paragraphe *e*):
au lieu de: l'amodiaquine, *lire:* la méfloquine

Page 233, chapeau du tableau:
au lieu de: Echantillons avec chloroquine ou amodiaquine
lire: Echantillons avec chloroquine ou méfloquine

Page 233, tableau, deuxième colonne:
au lieu de: Témoin 2 de la plaque avec amodiaquine
lire: Témoin 2 de la plaque avec méfloquine

Page 233, paragraphe *l*):
au lieu de: l'amodiaquine, *lire:* la méfloquine

Page 234, paragraphe 1), deuxième ligne:
au lieu de: d'amodiaquine, *lire:* de méfloquine

Page 234, paragraphe 1), troisième ligne:
au lieu de: l'amodiaquine, *lire:* la méfloquine

Page 234, paragraphe 2), deuxième ligne:
au lieu de: l'amodiaquine, *lire:* la méfloquine

Page 238, Fig. VI, titre:
au lieu de: GRAPHIQUE POUR LE MICROTEST *IN VITRO* D'ÉVALUATION DE LA RÉPONSE DE *P. FALCIPARUM* À LA CHLOROQUINE ET À L'AMODIAQUINE
lire: GRAPHIQUE POUR LE MICROTEST *IN VITRO* D'ÉVALUATION DE LA RÉPONSE DE *P. FALCIPARUM* À LA CHLOROQUINE ET À LA MÉFLOQUINE

Page 238, Fig. VI, entre le premier et le deuxième graphique:
au lieu de: AMODIAQUINE, *lire:* MÉFLOQUINE

Page 243, Bibliographie, **Aspects fondamentaux de la chimiothérapie du paludisme**:
Référence bibliographique 25: supprimer
Référence bibliographique 26: devient la référence bibliographique 25
Insérer:2 26. CANFIELD, C. J. & ROZMAN, A. S. (1974) Clinical testing of new antimalarial compounds, *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, **50**: 203-212 (résumé en français: Essais cliniques de nouveaux composés antipaludiques).

INDEX PAR SUJETS

---

*Indique les sujets qui font l'objet d'une modification dans la mise à jour.

PRÉFACE

A sa quatrième session qui s'est tenue à Kampala (Ouganda) en décembre 1950, le Comité OMS d'experts du Paludisme a recommandé que les renseignements concernant les propriétés des antipaludiques fassent l'objet d'une récapitulation à l'intention du corps médical. Sur ses instructions a été constitué pour entreprendre cette tâche un comité de rédaction composé de Sir Gordon Covell (Président), du Dr G. Robert Coatney, du Dr John W. Field et du Lieutenant-Colonel Jaswant Singh. Les membres du comité de rédaction ont préparé un texte qui a été revu conjointement par plusieurs spécialistes et publié dans une monographie de l'OMS intitulée *La chimiothérapie du paludisme* (1956).

Depuis la publication de cette monographie, la littérature scientifique sur la question a augmenté tant en qualité qu'en quantité. L'OMS a elle-même publié les rapports de groupes scientifiques sur la chimiothérapie du paludisme et sur la résistance des plasmodiums aux antipaludiques dans sa Série de Rapports techniques. Cependant, les données nouvelles étaient éparses dans la littérature et il était nécessaire de les rassembler à l'intention de tous ceux qui, d'une façon ou d'une autre, s'occupent de lutte antipaludique. Il est d'autre part à noter que les progrès scientifiques considérables des 20 dernières années portent davantage sur la connaissance des effets des médicaments existants que sur la mise au point de nouveaux composés. Des recherches comportant la sélection et l'essai de plus de 250 000 composés ont montré que seuls quatre ou cinq d'entre eux avaient un indice chimiothérapique suffisant pour justifier l'exécution d'essais cliniques et d'essais sur le terrain. Des observations sur ces composés figurent dans la présente monographie.

La chimiothérapie a joué un grand rôle dans la lutte antipaludique dès ses débuts. Cependant, le développement des insecticides à effet rémanent a quelque peu éclipsé le rôle des antipaludiques, en particulier à la fin des années 50 et pendant les années 60. Du fait du retour en force du paludisme dans de nombreux pays et de l'accroissement de la résistance des vecteurs aux insecticides, les antipaludiques reprennent l'importance qu'ils avaient perdue, en dépit de la résistance de certaines souches de *Plasmodium falciparum* aux amino-4 quinoléines, notamment en Asie du Sud-Est et en Amérique du Sud, et à la pyriméthamine et au proguanil en Afrique. Cette résistance est une raison supplémentaire de rassembler dans une monographie des renseignements sur tous les médicaments disponibles, leur utilisation (isolément ou en association), leurs doses et posologies pour différentes fins (prophylaxie, clinoprophylaxie ou guérison radicale) et leur toxicité ou leurs effets adverses. Cette monographie ainsi mise à jour devrait permettre aux médecins de choisir les antipaludiques qui convien-

nent le mieux, soit pour l'usage général, soit pour le traitement de cas individuels.

Au moment où les gouvernements envisagent de mettre en place un système de soins de santé primaires qui jouera un rôle fondamental dans la réalisation de l'objectif de la santé pour tous d'ici l'an 2000, la présente monographie devrait représenter une importante contribution de l'OMS.[1] Elle devrait être particulièrement précieuse aux pays de l'Afrique au sud du Sahara où aucun programme organisé de lutte antipaludique ne peut être entrepris sur une grande échelle et où les antipaludiques constituent en pratique le seul moyen de prévenir la mortalité et de réduire la morbidité dues à la maladie. En fait, si ces médicaments étaient aisément accessibles aux populations rurales d'Afrique, il en résulterait une forte diminution du nombre des décès causés par le paludisme, estimé à 1 million par an environ chez les enfants de moins de 5 ans.

Je saisis cette occasion pour exprimer ma gratitude à l'Editeur et aux auteurs de cette monographie qui lui ont consacré une part si importante de leur temps.

D[r] H. Mahler
Directeur général

---

[1] OMS/FISE (1978) *Les soins de santé primaires. Rapport de la Conférence internationale sur les soins de santé primaires, Alma-Ata, URSS, 16-20 septembre 1978.* Genève, Organisation mondiale de la Santé.

CHAPITRE 1

OBSERVATIONS GÉNÉRALES

Introduction

Les auteurs de la présente monographie se sont efforcés de lui conserver autant que possible la même forme que l'édition précédente mais en y incorporant la plus grande partie des changements importants qui sont intervenus dans le domaine de la chimiothérapie du paludisme au cours des deux dernières décennies, et en particulier ceux qui sont imputables à l'apparition d'une résistance des plasmodiums aux antipaludiques auparavant les plus sûrs.

La tâche des auteurs a été facilitée par la publication par l'OMS de plusieurs documents qui ont périodiquement passé en revue les problèmes créés sur le terrain soit par les difficultés opérationnelles de l'éradication du paludisme, soit par des obstacles techniques.

Cette seconde édition de la monographie vise au premier chef à aider le corps médical et les fonctionnaires de la santé publique des pays tropicaux en développement où le paludisme sévit encore. Elle devrait aussi pouvoir servir d'ouvrage de référence commode aux médecins de nombreuses régions du monde où se rencontrent de plus en plus souvent des cas de paludisme importés. Elle devrait aussi être utile aux étudiants en médecine et fournir des directives aux auxiliaires qui présentent les conditions requises pour recevoir une formation plus poussée dans le cadre de programmes de soins de santé. En fournissant sous une forme facilement accessible des renseignements à jour sur la prévention et le traitement du paludisme, elle devrait enfin permettre de donner des conseils plus judicieux aux voyageurs en partance pour des pays tropicaux.

Rappel historique

De temps immémorial, le paludisme est l'une des maladies humaines les plus répandues, touchant particulièrement les populations des régions tropicales mais ayant aussi autrefois sévi dans les zones à climat tempéré. C'est également l'une des maladies les plus anciennes : elle est mentionnée dans les premiers écrits de l'Egypte, de l'Inde et de la Chine, et Hippocrate en a décrit tous les symptômes cliniques 400 ans avant l'ère chrétienne.

Les tentatives de traitement par les racines, les feuilles et les fleurs de nombreuses plantes n'ont guère été couronnées de succès; pourtant, les racines réduites en poudre du Ch'ang shan *(Dichroa febrifuga)* dont on se sert en Chine depuis au moins 2000 ans ont d'indubitables effets médicinaux grâce à la présence d'un alcaloïde, la fébrifugine, qui n'a été isolé et

analysé que récemment; d'autre part, la substance appelée Qing hao *(Artemisia annua)*, dont l'emploi en Chine remonte à des temps tout aussi reculés, s'est révélée être un schizontocide de très faible toxicité (voir page 107). Cependant, le premier antipaludique véritablement actif n'a été découvert qu'au dix-septième siècle, une fois le contact établi entre l'Europe et le Nouveau Monde.

Beaucoup d'historiens soutiennent que le paludisme n'a été introduit dans les Amériques qu'après l'arrivée de Christophe Colomb, mais il y a lieu de penser que la maladie était déjà connue depuis longtemps des populations locales. La question de savoir si les populations locales connaissaient avant la conquête espagnole les vertus curatives de l'écorce de « l'arbre de la fièvre », poussant sur les pentes des Andes péruviennes, est encore controversée. L'histoire de la comtesse de Chinchón, épouse du Vice-Roi du Pérou, qui aurait été guérie en 1630 de la fièvre tierce par une infusion d'écorce de cet arbre, a été maintes fois relatée. Les historiens modernes ont prouvé que cet épisode romantique n'était que fiction, mais le nom de *Cinchona,* latinisé et incorrectement orthographié, que Linné a donné en 1749 à « l'arbre de la fièvre » fait partie de notre héritage scientifique.

On ne sait pas au juste à quelle date ce nouveau remède a été introduit en Europe, mais il paraît probable qu'il a été apporté à Rome par des prêtres espagnols en 1632. Quelques années plus tard son usage s'est généralisé grâce au Cardinal Juan de Lugo qui s'en est servi pour se soigner lui-même, puis a encouragé sa distribution aux missionnaires envoyés évangéliser des terres lointaines. En 1663, l'Italien Sebastiano Badi (ou Bado) a décrit les utilisations médicinales de l'écorce péruvienne contre diverses fièvres et son usage, sous forme de poudre, se généralisa dans le sud de l'Europe. L'association entre le nouveau médicament et l'Eglise catholique romaine freina son emploi dans l'Angleterre protestante, mais quand il eut guéri le roi Charles II de la fièvre tierce, il fut mieux accepté et Thomas Sydenham en popularisa l'usage. Néanmoins, le préjugé religieux contre « l'écorce de Jésuite » et la mort de certains malades auxquels on avait administré de petites quantités du médicament ou des mixtures d'autres ingrédients que l'on prétendait être de l'écorce, créèrent un courant d'opinion hostile, courant qui se trouva alimenté par le fait que le médicament était indifféremment employé contre toutes les affections fébriles.

En 1682, en France, la guérison spectaculaire du dauphin par le pyrétologiste anglais Robert Tabor renforça la popularité du nouveau médicament dans toute l'Europe et ailleurs : il fut en effet bientôt introduit en Inde par les Britanniques et les Hollandais. En 1692, des missionnaires guérirent l'empereur de Chine K'ang Hsi d'une fièvre maligne grâce à de la poudre d'écorce apportée de l'Inde.

La valeur thérapeutique du médicament fut progressivement reconnue et, en 1677, il fut inscrit sous le nom de *Cortex peruanus* dans la Pharmacopée londonienne. Bien que l'Italien Francesco Torti eût insisté en 1712 sur le fait que l'écorce de quinquina ne guérissait que les fièvres intermittentes, bien des médecins la prescrivaient à mauvais escient, et elle connut de

nouveau la défaveur du public. Il en fut ainsi jusqu'en 1765, année où James Lind démontra à Calcutta que c'était en administrant des doses complètes que l'on obtenait les meilleurs résultats. Il conclut de ses travaux que « la guérison de la fièvre dépend entièrement de la judicieuse administration de l'écorce », conclusion qui ouvrit la voie à un plus large usage de la poudre de quinquina, laquelle finit par devenir un remède souverain contre la fièvre. Dans certains pays, son efficacité demeura douteuse jusqu'à ce que le médecin français Maillot, en Algérie, eût commencé à l'administrer à fortes doses, avec de bons résultats.

Pendant deux siècles, l'écorce brute servit à la préparation de poudres et d'infusions. Bien des chimistes cherchèrent à en isoler le principe actif; il semble qu'au début du dix-neuvième siècle Antonio Gomez, au Portugal, et Th. I. Gize, à Kharkov, en Russie, aient obtenu une substance cristalline à partir d'un extrait alcoolique de l'écorce. Mais il fallut attendre 1820 pour qu'un chimiste et un pharmacien français — Pierre Pelletier et Joseph Caventou — isolent les deux alcaloïdes fondamentaux de l'écorce de quinquina : la quinine et la cinchonine. Après l'isolement de deux autres alcaloïdes (la quinidine et la cinchonidine), des manufactures de divers sels de quinine virent le jour dans de nombreuses parties du monde.

La demande du nouveau médicament était si forte (particulièrement pendant la Guerre de Sécession aux Etat-Unis) que la production de quinine ne suffisait pas à la satisfaire. Les forêts naturelles de quinquina, au Pérou, furent exploitées sans aucun souci de ménager l'avenir. Voulant créer des plantations de quinquina dans d'autres parties du monde, les Français envoyèrent en 1743 La Condamine en Equateur et au Pérou, mais la tentative échoua. Les Hollandais réussirent la première plantation à Java en 1854, grâce au botaniste Justus Hasskarl qui avait recueilli des semences en Bolivie et au Pérou. En 1872, le géographe britannique Clements Markham réussit à créer des plantations à Ceylan et dans les collines de Nilgiri, en Inde, mais ses plants, de même que ceux de Hasskarl, avaient une faible teneur en quinine. Charles Ledger se procura, aux prix de grandes difficultés, des semences boliviennes de qualité supérieure et les vendit aux Hollandais. Ces semences, de *Cinchona ledgeriana,* permirent d'obtenir des écorces riches en quinine, de sorte qu'en moins de 50 ans les plantations hollandaises de Java parvinrent à assurer 97 % de la production mondiale de quinine; bénéficiant d'un quasi-monopole, ces plantations produisaient dans les années 30 quelque 10 millions de kilogrammes d'écorce par an.

En 1943-1944, pendant la Deuxième Guerre mondiale, les Américains ont tenté d'intensifier la production de l'écorce de quinquina en Amérique du Sud et en Amérique centrale à partir de semences transportées par avion depuis les Philippines, mais on connaissait alors déjà les antipaludiques de synthèse, et la demande de quinine était devenue moins urgente.

Les antipaludiques de synthèse

La mise au point des antipaludiques de synthèse constitue l'un des chapitres les plus passionnants de l'histoire de la chimiothérapie. Pour en

comprendre les phases successives, il faut mentionner deux événements qui se sont produits vers la fin du dix-neuvième siècle. En 1880 Laveran observa pour la première fois la présence de parasites du paludisme dans le sang de l'homme. Sa découverte stimula la recherche d'organismes similaires dans le corps des animaux et, dix ans plus tard, Danilevsky découvrit une variété de parasites du paludisme dans le sang des oiseaux. L'observation du savant russe a été publiée en même temps que celle de Guttmann & Ehrlich concernant l'effet bénéfique du bleu de méthylène sur un malade atteint de paludisme. Ce n'est que trente ans plus tard qu'on établit une corrélation entre ces deux observations à première vue sans rapport entre elles.

Les chimistes allemands furent les pionniers de la recherche d'antipaludiques de synthèse que Perkin avait stimulée en s'efforçant, sans succès, de produire une quinine artificielle. Cette recherche supposait l'existence d'une méthode permettant de déterminer l'action de nouveaux composés sur des modèles animaux. Le paludisme aviaire fournit une telle méthode et, en 1926, Roehl modifia et normalisa la technique précédemment appliquée par deux savants français, les frères Sergent. La méthode de Roehl, consistant à infecter des canaris par *Plasmodium relictum,* représente le premier test systématique permettant de comparer l'activité de nouveaux composés par rapport à celle de la quinine. D'autres tests faisant appel à différents parasites du paludisme aviaire ont été mis au point ultérieurement.

Après l'isolement des principes actifs de l'écorce de quinquina, plusieurs tentatives de synthèse de la quinine étaient restées vaines. Pendant la Première Guerre mondiale, déjà, les Allemands, coupés de l'Inde et de Java — principaux fournisseurs mondiaux de quinine — avaient envisagé la possibilité de produire des antipaludiques de remplacement en partant de l'observation d'Ehrlich concernant le bleu de méthylène. Le test de Roehl permit d'évaluer l'efficacité des divers composés synthétisés par les chimistes.

Autre fait important que l'on a trop tendance à oublier : à partir de 1918, on eut recours à la paludothérapie pour le traitement de la neurosyphilis, d'où un progrès rapide des connaissances concernant les infections plasmodiques et diverses méthodes de traitement, progrès auquel ont contribué les centres de paludothérapie établis aux Etats-Unis, en France, en Grande-Bretagne, en Italie, en Roumanie et en Union soviétique.

Dans les années 20, Schulemann et ses collègues Schönhofer et Wingler, partant des observations précédemment faites par Ehrlich, étudièrent les dérivés de la thiazine apparentés au bleu de méthylène. Ils observèrent que l'un de ces composés, qui comportait une chaîne latérale dialcoylamino-alcoylamino basique était actif contre les parasites du paludisme aviaire. La combinaison du groupement basique avec une méthoxy-6 quinoléine, représentant le noyau quinoléine des alcaloïdes du quinquina, permit de synthétiser le premier antipaludique de la série des amino-8 quinoléines, la pamaquine (Plasmochin). La structure chimique de la pamaquine ne fut divulguée qu'en 1928, époque à laquelle divers chercheurs britanniques,

français et russes avaient déjà une idée des rapports existant entre la structure chimique de ces composés et leur action antipaludique. Dans les années 30, des scientifiques français réussirent la synthèse de divers homologues de la pamaquine. Un de ces homologues — appelé Fourneau 710 ou Rhodoquine — connut une large diffusion.

Peu après la découverte de la pamaquine il devint évident que cette substance, très active contre les plasmodiums aviaires, ne l'était pas contre le paludisme humain; elle n'avait qu'une action limitée sur les formes asexuées de *P. falciparum* et sa toxicité n'était nullement négligeable. On poursuivit donc la recherche de meilleurs produits de remplacement de la quinine.

En 1932, Kikuth annonça la synthèse par Mauss & Mietzsch d'une série de composés obtenus en fixant à d'autres composés hétérocycliques la chaîne latérale basique mise au point pour la pamaquine. Le noyau quinoléine était remplacé par l'acridine — un colorant jaune — et on observa que l'un des composés de cette série, d'abord appelé Atebrin, était très actif contre les formes asexuées de *P. falciparum.* Rien qu'en Allemagne on a testé au cours de ces travaux quelque 12 000 composés différents; divers composés apparentés furent également préparés en URSS.

L'utilisation de l'Atebrin — maintenant appelée mépacrine (quinacrine aux Etats-Unis), fut retardée de plusieurs années parce que l'on craignait qu'une administration prolongée ait des effets toxiques. Des essais effectués sous l'égide de la Société des Nations en Algérie, en Italie, en Malaisie, en Roumanie et en URSS confirmèrent la forte action clinoprophylactique de la mépacrine mais sans fournir de preuve décisive de son innocuité.

Entre-temps, Sinton & Bird avaient découvert, en Inde, que la pamaquine faisait fortement baisser le taux de rechutes du paludisme à vivax, découverte qui allait se révéler d'une importance fondamentale pour la suite des études sur les amino-8 quinoléines.

Pendant la Deuxième Guerre mondiale les Alliés, coupés des principales sources de quinine situées en Indonésie alors sous occupation japonaise, se trouvaient placés devant un grave problème militaire, leurs troupes étant appelées à combattre dans certaines des régions les plus impaludées du monde. Aussi les recherches sur les antipaludiques de synthèse bénéficièrent-t-elles d'une très haute priorité, tant en Europe qu'aux Etats-Unis. Pour ne pas épuiser les réserves de quinine, la Commission du Paludisme de la Société des Nations recommanda d'utiliser plus largement un mélange de tous les alcaloïdes actifs de l'écorce de quinquina, le Totaquina. Des études intensives sur l'absorption, la distribution et l'excrétion de la mépacrine faite aux Etats-Unis et en Grande-Bretagne montrèrent l'utilité de ce produit pour le traitement du paludisme aigu. Mais l'importance clinoprophylactique de la mépacrine — administrée pendant de longues périodes de temps — ne fut mise en évidence qu'en 1943-1944, à la suite des remarquables études faites sur le terrain par Fairley et son équipe. Ces études, portant sur près d'un millier de volontaires de l'armée australienne, prouvèrent qu'il était possible d'absorber quotidiennement 100 mg de

mépacrine pendant des mois, voire des années, sans effets secondaires sérieux. Le nouveau composé fut dès lors produit en énormes quantités aux Etats-Unis et en Grande-Bretagne et bientôt systématiquement utilisé sur tous les théâtres d'opérations des régions impaludées, ce qui permit de maintenir la combativité des forces alliées en Asie du Sud-Est et dans le sud-ouest du Pacifique. Il n'est pas exagéré de dire que le cours de l'histoire moderne en a été probablement changé.

Ayant découvert la mépacrine, les Allemands n'avaient pas renoncé à la recherche d'autres antipaludiques, qui se révèleraient peut-être plus efficaces. Les chercheurs allemands observèrent que des modifications de la chaîne latérale basique rattachée en position 4 au noyau quinoléine permettaient d'obtenir une série de composés ayant de bonnes propriétés antipaludiques. Dès 1934, Andersag avait obtenu par synthèse deux de ces composés de la série des amino-4 quinoléines, la Sontochin et la Resochin, mais les quelques essais qui en furent faits ne firent pas apparaître de supériorité par rapport à la mépacrine. A la veille de la Deuxième Guerre mondiale, les deux composés furent de nouveau essayés par les Allemands sur des paludéens, et la Sontochin fut préférée à la Resochin en raison de sa moindre toxicité. En 1941, après avoir obtenu des échantillons de ces composés, des chercheurs français les essayèrent en Tunisie et purent en confirmer la forte activité.

Des renseignements sur ces essais furent transmis aux Etats-Unis où avait été lancé en 1941 un vaste programme de recherche chimiothérapeutique fondé sur une étroite coopération entre les forces armées, les institutions scientifiques, les laboratoires universitaires et les firmes pharmaceutiques. Ce programme prévoyait : i) la sélection de plus de 17 000 composés qui furent essayés contre diverses formes de paludisme aviaire; ii) l'évaluation des propriétés toxicologiques et pharmacologiques de certains composés sur des animaux de laboratoire; iii) leur évaluation finale sur des paludéens, souvent volontaires.

Cette étude collective remarquablement coordonnée montra que plusieurs dérivés des amino-4 quinoléines étaient supérieurs à tous les autres médicaments connus [1]. En 1944, deux de ces dérivés — la chloroquine et l'amodiaquine — firent l'objet d'études cliniques de grande envergure qui révélèrent que la chloroquine (précédemment appelée Resochin) était un excellent antipaludique plus rapide et moins toxique que la mépacrine ou la Sontochin. L'amodiaquine se révéla presque aussi efficace et, pendant 25 ans, les deux médicaments furent considérés comme les meilleurs agents thérapeutiques et clinoprophylactiques.

Au cours de ce programme de recherche, divers composés de la série des amino-8 quinoléines furent d'autre part synthétisés et sélectionnés. On

---

[1] La remarquable histoire de la chloroquine de 1934 à 1946 — comment une vingtaine de chercheurs ont participé aux travaux dans six pays, comment le composé fut d'abord découvert puis rejeté, redécouvert, évalué sur le terrain et enfin adopté — a été retracée par Coatney (1963). Elle illustre les embûches dont est semé le chemin des chercheurs qui s'efforcent de découvrir et de faire adopter certains composés.

découvrit trois antipaludiques prometteurs (la pentaquine, l'isopentaquine et la primaquine). Différents de la pamaquine par la structure de leur chaîne latérale, ces composés agissaient de la même façon, et peut-être mieux, contre le paludisme récurrent à vivax chez l'homme. Des trois substances, la primaquine était la moins toxique; elle reste aujourd'hui, de tous les composés qui peuvent lui être comparés, la plus efficace pour la guérison radicale des infections à rechutes. Des scientifiques russes ont depuis lors réussi la synthèse d'un composé qui lui est étroitement apparenté, le quinocide (chinocid).

Un programme intensif de recherche d'antipaludiques synthétiques a également été mené pendant la Deuxième Guerre mondiale au Royaume-Uni. Les chimistes britanniques ont commencé par la synthèse d'une importante série de dérivés de la pyrimidine, à cause du rôle important que jouent les composés pyrimidiques dans le métabolisme cellulaire. Au cours de ces études, Curd, Davey & Rose ont obtenu en 1945 un composé de la série du chloroguanil qu'ils ont simplifié en ouvrant le cycle pyrimidine pour obtenir un biguanide. On devait découvrir par la suite que ce composé est métabolisé dans l'organisme, produisant une forme très active de ce médicament, et constater que le proguanil (chlorguanide) avait sur le paludisme aviaire une activité supérieure à celle de la quinine, avec une bonne marge de sécurité dans le cas des animaux de laboratoire. Le nouveau médicament, soumis à des essais cliniques exhaustifs par l'équipe australienne de Hamilton Fairley, à Cairns, s'est révélé un excellent agent prophylactique dans le cas du paludisme à falciparum et un agent clinoprophylactique satisfaisant dans celui du paludisme à vivax.

L'emploi du proguanil se répandit vers la fin de la Deuxième Guerre mondiale, au moment où, grâce à la mépacrine, la plupart des problèmes militaires posés par la forte incidence palustre dans les régions tropicales étaient devenus moins aigus. L'intérêt de ce nouveau composé pour la prévention du paludisme chez les personnes travaillant sous les tropiques fut fermement établi. Toutefois, étant donné qu'il n'agissait que lentement contre le paludisme aigu et qu'il paraissait provoquer une pharmacorésistance chez certaines souches de plasmodiums, on poursuivit la recherche de meilleurs composés.

Au début des années 50, la découverte du proguanil, faite dans le cadre de l'étude des pyrimidines, incita à poursuivre les recherches sur ce groupe de composés. Plusieurs diamino 2,4-pyrimidines ont la propriété d'inhiber la croissance des lactobacilles parce qu'elles entrent en concurrence avec les acides folique (ptéroylglutamique) et folinique nécessaires à leur multiplication. La possibilité de mettre au point des antipaludiques utiles à partir de cette série fut bientôt confirmée sur les plasmodiums aviaires *(P. gallinaceum)*, et encore plus sur le *Plasmodium berghei* des rongeurs, découvert par Vincke en 1948. Cette dernière découverte était d'autant plus précieuse qu'elle fournissait aux chercheurs un modèle animal d'une simplicité et d'une commodité d'emploi sans égales. On put constater que le plus actif de ces nouveaux composés, la pyriméthamine, mise au point en 1951 par

une équipe américano-britannique (Falco & Hitchings) était très efficace contre le paludisme humain.

La découverte de la pyriméthamine représentait un important progrès puisque ce nouveau composé, analogue par son mode d'action au proguanil, était beaucoup plus efficace que celui-ci. La pyriméthamine subsiste longtemps dans l'organisme et offre une large marge de sécurité entre la dose active et la dose toxique. On dut cependant bientôt constater qu'une résistance à la pyriméthamine apparaissait assez rapidement non seulement dans des conditions expérimentales mais aussi sur le terrain; une résistance croisée entre la pyriméthamine et le proguanil fut également mise en évidence. Plus récemment, on a constaté qu'un autre composé étroitement apparenté aux deux autres, le triméthoprime, manifestait à divers degrés une activité contre des souches de *P. falciparum* résistantes à certains médicaments plus anciens.

La mise au point du chlorproguanil, ayant une activité plus durable que celle du proguanil dont il est dérivé, a représenté un nouveau pas vers l'élargissement de l'éventail des antipaludiques. La fiabilité de méthodes de criblage, telles que l'essai des antipaludiques sur *P. cynomolgi* et *P. knowlesi* chez le singe rhésus, mis au point par Schmidt aux Etats-Unis, a constitué un nouveau progrès de la chimiothérapie.

Bien que les nouveaux composés eussent certains inconvénients, il semblait vers les années 50 que l'arsenal antipaludique était à peu près complet. Selon certains scientifiques, la plupart des problèmes qu'avait posés la chimiothérapie du paludisme étaient désormais résolus. L'administration combinée, et généralement couronnée de succès, de chloroquine et de primaquine, pratiquée à grande échelle sur des militaires qui avaient été exposés au paludisme pendant la guerre de Corée, renforça la conviction que, si aucun composé n'apportait une solution idéale à tous égards, la gamme des antipaludiques à action spécifique était suffisante pour faire face à tout problème de traitement ou de contrôle du paludisme.

C'est peut-être là l'une des raisons pour lesquelles — si l'on excepte la brève flambée d'enthousiasme suscitée par la découverte d'une méthode permettant d'incorporer la chloroquine au sel ordinaire (méthode de Pinotti) et la mise au point de composés retard injectables efficaces pendant plusieurs mois — la recherche sur la chimiothérapie du paludisme connut un net déclin vers la fin des années 50.

En 1960, l'apparition d'une résistance de *P. falciparum* à la chloroquine, survenant alors que l'éradication du paludisme paraissait en bonne voie, vint menacer les espoirs mis dans la chimiothérapie du paludisme.

Le concept d'éradication du paludisme, élaboré à partir du début des années 50 alors que l'emploi des insecticides à action rémanente venait d'être introduit dans de nombreux domaines de la santé publique, fut adopté par l'OMS, et devait donner lieu à un plan intégré en 1956. A l'époque, l'afflux d'informations faisant état d'une résistance des plasmodiums humains au proguanil et à la pyriméthamine avait causé une certaine

déception; il semblait cependant que ce phénomène n'était pas inquiétant du point de vue de l'éradication du paludisme, d'abord parce que pendant la période de transition de la stratégie de la lutte antipaludique à celle de l'éradication, l'importance du rôle des médicaments n'était pas pleinement appréciée, et ensuite parce que le proguanil et la pyriméthamine, particulièrement utiles comme agents de prévention et comme sporontocides, sont assez lents et d'efficacité incertaine quand on les utilise pour traiter le paludisme déclaré.

Compte tenu des expériences effectuées et d'observations faites sur le terrain, on ne craignait guère l'éventuelle apparition d'une résistance aux amino-4 quinoléines chez les plasmodiums humains. Cette confiance fut ébranlée quand, en 1960, les Américains Young & Moore signalèrent l'échec de la chloroquine dans le traitement d'une infection à *P. falciparum* ayant son origine en Colombie. Des infections à *P. falciparum* réfractaires aux doses curatives habituelles de chloroquine furent également signalées au Brésil et au Venezuela. Bientôt, des informations concernant une apparente résistance à la chloroquine devaient parvenir de la Thaïlande, de la presqu'île malaise et d'autres pays du Sud-Est asiatique, en particulier du Sud du Viet-Nam, où le nombre des cas observés chez les militaires américains causa beaucoup d'inquiétude. Le paludisme aigu à *P. falciparum* réagissait à la quinine, mais ce médicament ne permettait pas toujours d'obtenir une guérison radicale.

L'OMS comprit combien il serait grave de voir se généraliser une résistance de *P. falciparum* à la chloroquine, qui était le médicament le plus utilisé contre le paludisme et une arme puissante au service de l'éradication. Elle s'attacha par conséquent à évaluer avec une attention particulière toutes les informations concernant une pharmacorésistance possible et à fixer des critères pour l'identification de ce phénomène.

L'apparition chez certains parasites du paludisme d'une résistance aux amino-4 quinoléines et à d'autres composés synthétiques avait mis en évidence la relative pauvreté de l'arsenal chimiothérapeutique et la faiblesse de la marge de sécurité lors du traitement du paludisme dû à des plasmodiums résistants aux meilleurs médicaments existants. L'OMS prit des mesures pour soutenir la recherche dans ce domaine particulier qui, pendant la décennie écoulée, a compris trois activités principales :

a) collecte de données et évaluation de la distribution, du degré et d'autres caractéristiques de la pharmacorésistance;

b) étude des mécanismes biologiques en jeu;

c) recherche de nouveaux composés pouvant servir d'agents thérapeutiques de remplacement.

L'OMS a coordonné et parrainé de multiples études dans divers pays, mais l'effort scientifique le plus vaste et le plus complet a été entrepris en 1963 aux Etats-Unis d'Amérique, dans le cadre du programme de recherche sur le paludisme exécuté par l'armée américaine. Deux ans après son

lancement ce gigantesque programme était en pleine activité et de nombreux composés étaient en cours de criblage. Le programme avait été conçu alors que les Etats-Unis devaient trouver d'urgence un moyen de protéger et de soigner les membres de leurs forces armées en Asie du Sud-Est, qui étaient exposés à l'infection par *P. falciparum* résistant aux amino-4 quinoléines et à d'autres composés.

La possibilité d'utiliser des rongeurs et des singes comme modèles expérimentaux du paludisme a grandement facilité le criblage des nouveaux composés produits par les chimistes. De plus, il a été établi à partir de 1965 que les trois principales espèces de parasites du paludisme humain pouvaient être transmises au singe nyctipithèque *(Aotus trivirgatus)* d'Amérique du Sud, ce qui a considérablement élargi le champ des expériences possibles.

C'est alors que les sulfones et les sulfamides ont réapparu dans l'histoire moderne de la chimiothérapie du paludisme. Avant la Deuxième Guerre mondiale, alors que les sulfamides révolutionnaient le traitement des infections bactériennes, plusieurs rapports avaient fait état d'une action de ces composés sur le paludisme provoqué expérimentalement chez l'animal et aussi sur certains cas de paludisme humain. Comme l'action des sulfones et des sulfamides était lente et irrégulière, ces informations ne présentaient guère d'intérêt. Cependant, les recherches faites sur le mode d'action des sulfamides attirèrent l'attention sur les analogues chimiques de certains métabolites qui auraient pu servir d'agents chimiothérapeutiques et sur l'action potentialisante de deux composés agissant, en des points différents, sur le cycle biologique du plasmodium. Toutes ces observations ont été faites dans les années 50 lors de l'étude de l'action biochimique du proguanil et de la pyriméthamine. Une fois découverte la résistance de *P. falciparum* à la chloroquine, l'action synergique des sulfamides ou des sulfones associés à la pyriméthamine ou au proguanil suscita beaucoup d'intérêt à cause de sa valeur pratique, dont les Australiens avaient fait la démonstration en Asie du Sud-Est.

La mise au point de sulfamides à action prolongée vint encore renforcer l'intérêt suscité par ces composés. On utilisa la sulfaméthoxypyridazine, la sulfadiméthoxine, le sulfalène et la sulfadoxine en association avec la pyriméthamine pour le traitement du paludisme à falciparum résistant aux amino-4 quinoléines.

On emploie d'autre part pour la prophylaxie du paludisme la dapsone (diaminodiphénylsulfone) associée à la pyriméthamine ou un dérivé diformyl de la dapsone; mais on ne sait pas encore exactement quel intérêt présentent ces préparations. D'autres composés ou associations de composés ont été lancés sur le marché, parfois quelque peu prématurément. Quoi qu'il en soit, plusieurs produits de cette série ont incontestablement fait leurs preuves contre le paludisme.

Certains de ces composés, et d'autres qui leur sont apparentés, ont fait l'objet d'études très approfondies. Dans les années 60, Thompson a étudié en détail l'embonate de cycloguanil, composé-retard qui paraissait pouvoir

garder son efficacité longtemps après une injection unique. Des études sur le terrain ont malheureusement montré que la protection assurée par ce produit et par d'autres produits similaires était moins durable qu'on ne l'espérait.

On a étudié l'activité antiplasmodique de divers autres composés tels que les diamidinurées, les pyrocatéchols, les naphtoquinones, les amino-6 quinoléines, les tétrahydrofurannes et les quinazolines. Certaines quinoléines et leurs esters se sont révélés assez efficaces contre le paludisme expérimental chez l'animal.

Plus récemment, en Asie du Sud-Est, divers antibiotiques ont donné des résultats prometteurs non seulement sur le singe, mais aussi sur des malades. En fait, les premiers essais d'antibiotiques contre le paludisme remontent aux années 50, c'est-à-dire à l'époque où ces médicaments révolutionnaient le traitement de la syphilis, du pian, des borrélioses, de la peste et des rickettsioses. Une nouvelle évaluation a montré que les tétracyclines avaient une certaine utilité, mais seulement quand elles étaient administrées après un traitement à la quinine.

On a déjà mentionné le programme d'essais mis en œuvre aux Etats-Unis. Il s'agit d'un effort de longue haleine, dont on peut espérer qu'il produira certains des meilleurs antipaludiques prophylactiques et curatifs de l'avenir. Coordonné par le Walter Reed Army Institute of Research, ce programme prévoit notamment le criblage de composés existants d'origines diverses et la synthèse de composés nouveaux prometteurs. Depuis 12 ans, plus de 250 000 composés ont fait l'objet d'un criblage primaire sur des souris infectées par *P. berghei*. Parmi les composés les plus actifs, 170 environ ont été sélectionnés pour faire l'objet d'essais plus poussés sur des singes atteints de paludisme. Vinrent ensuite des études pharmacologiques et toxicologiques portant sur les composés sélectionnés, puis des essais cliniques et sur le terrain des composés qui paraissaient les plus prometteurs. En 1974, sur 26 médicaments nouveaux ou associations nouvelles de médicaments, 11 avaient fait l'objet d'essais complets; parmi ces derniers, plusieurs avaient fait preuve d'une forte activité contre les infections à *P. falciparum* pharmacorésistant. Il faut bien comprendre que les essais sur l'homme sont rendus difficiles par la quantité et la complexité des informations précliniques qu'ils requièrent et par la nécessité de prendre d'extrêmes précautions pour y procéder.

A la suite de ce vaste programme de recherche, il apparaît que quatre nouveaux groupes de substances chimiques semblent pouvoir jouer un rôle utile comme antipaludiques : 1) les quinolyl-4 carbinols, 2) les phénanthryl-9 carbinols, 3) les diamino-2,4 quinazolines et 4) les diamino-2,4 triazines. Le plus remarquable de ces nouveaux médicaments était un dérivé d'un quinolyl-4 carbinol (WR 142490) qui a maintenant reçu le nom générique de méfloquine.

D'importants essais de ce composé exécutés sur des populations naturellement infectées ont donné de bons résultats et, si on ne dispose pas encore de méfloquine pour une utilisation généralisée, cette substance ainsi que

d'autres composés intéressants (phénanthryl-9 carbinols et pyridine-4 carbinols) augurent favorablement des progrès futurs de la chimiothérapie du paludisme en général et du traitement des infections pharmacorésistantes à falciparum en particulier.

Par ailleurs, les tests *in vitro* mis au point par Rieckmann ont fait considérablement progresser les méthodes de détection des souches de *P. falciparum* résistant à la chloroquine. Simples et d'exécution facile, ces tests sont très utiles pour déterminer la distribution géographique et le degré de la résistance aux antipaludiques, qui paraît s'étendre à toutes les populations du monde, mais moins rapidement cependant qu'on aurait pu le craindre. Une résistance de *P. falciparum* aux amino-4 quinoléines a été signalée en Afrique orientale, au Bangladesh, en Birmanie, en Chine, en Inde, en Papouasie-Nouvelle-Guinée, aux Philippines, aux Iles Salomon et à Vanuatu (autrefois les Nouvelles Hébrides), outre les zones précédemment affectées dans les régions septentrionales de l'Amérique du Sud et en Asie du Sud-Est, mais il faut noter que dans la plupart des cas, une partie seulement des zones indiquées semble intéressée par le phénomène.

Malgré la perspective, encore lointaine, de la mise au point d'un vaccin antipaludique, et en dépit des progrès réels accomplis en immunologie appliquée, il n'est pas douteux que dans l'avenir prévisible nous devrons encore compter, pour prévenir et soigner le paludisme, sur les moyens chimiothérapeutiques actuellement disponibles ou en passe d'être créées.

Dans le monde entier, la situation du paludisme (Fig. 1) est de plus en plus préoccupante. La fréquence de la maladie en Asie du Sud et en Amérique moyenne au cours des dernières années accuse une nette augmentation; le nombre de cas importés dans les pays des zones tempérées augmente d'année en année à cause de la mobilité sans cesse croissante des populations humaines et de l'aggravation de la situation dans de nombreuses zones tropicales en développement. A la fin de 1979, quelque 2350 millions de personnes vivaient dans des régions où la transmission de la maladie n'avait pas cessé; et un sixième au moins d'entre elles vivaient encore en des endroits ne bénéficiant d'aucune action antipaludique organisée, en particulier en Afrique sud-saharienne.

Les chiffres que l'on vient de citer montrent mieux que tout autre indicateur que l'éradication mondiale du paludisme, si souhaitable soit-elle, est une entreprise extrêmement difficile, et que ce qu'il faut surtout aujourd'hui, c'est de ne pas perdre le terrain gagné pendant les dernières décennies.

L'histoire de la chimiothérapie du paludisme depuis le début du siècle montre combien est nécessaire une collaboration étroite entre la recherche fondamentale dans les institutions, universitaires ou autres, la recherche appliquée effectuée par l'industrie pharmaceutique, et le travail sur le terrain fait avec le concours des autorités sanitaires tant nationales qu'internationales. Une telle collaboration offre le meilleur espoir de succès dans la lutte contre l'une des maladies tropicales les plus anciennes, les plus débilitantes et les plus répandues.

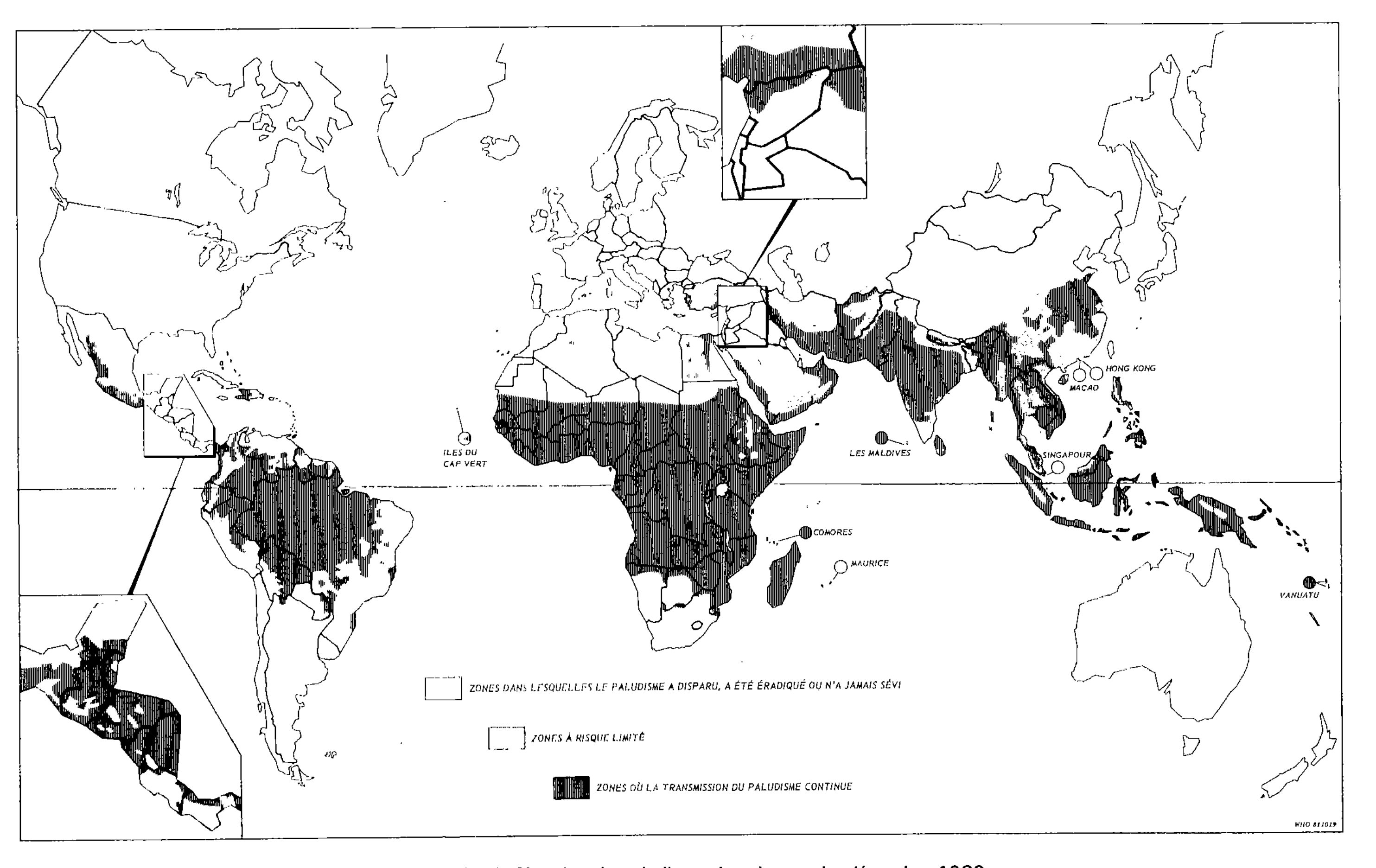


Fig. 1. Situation du paludisme dans le monde, décembre 1980.

CHAPITRE 2

ASPECTS FONDAMENTAUX DE LA CHIMIOTHÉRAPIE DU PALUDISME

Principes de la chimiothérapie du paludisme

Les principes qui régissent la chimiothérapie du paludisme restent fondés sur les concepts dont Paul Ehrlich, pionnier dans ce domaine, s'est inspiré dans ses études à la fin du dix-neuvième siècle. Selon Ehrlich, les bactéries et les parasites pathogènes possèdent toute une série de chimiorécepteurs différents les uns des autres. Certains de ces récepteurs n'ont pas d'analogue dans l'organisme humain; le remède idéal est, par conséquent, un composé chimique agissant spécifiquement sur le parasite sans nuire à l'hôte.

Recherchant de tels composés, Ehrlich a été conduit par deux idées directrices : 1) celle d'un médicament dont une dose unique détruirait tous les parasites, et 2) celle de l'indice chimiothérapeutique. Cette deuxième idée était basée sur le postulat qu'aucun composé chimique ne peut être totalement inoffensif pour l'organisme humain, mais qu'il sera d'autant plus acceptable que sera plus forte la dose de médicament tolérée par l'organisme de l'hôte, et plus faible la dose suffisante pour éliminer l'agent pathogène.

La notion d'action sélective des composés chimiothérapeutiques doit donc être considérée tant du point de vue qualitatif que du point de vue quantitatif. Les antipaludiques dont nous disposons ont un champ d'action bien défini contre différentes espèces de parasites du paludisme de l'homme et de l'animal et un degré variable d'activité contre les différentes formes que prennent les hématozoaires au cours de leur cycle évolutif chez l'hôte vertébré et chez le vecteur invertébré. C'est pourquoi toute évaluation d'un composé antipaludique doit se fonder sur la connaissance de ce cycle et de l'activité des différents groupes de composés à ses différents stades.

L'efficacité d'un antipaludique ne dépend pas seulement de l'action spécifique qu'il exerce sur telle ou telle espèce ou souche de plasmodium : elle est aussi fonction de facteurs liés à l'hôte tels que la vitesse d'absorption, le degré de concentration dans le plasma et dans les érythrocytes, la localisation dans les tissus et le taux de dégradation et d'excrétion. La réaction de l'hôte humain est aussi modifiée par tout contact qu'il a pu avoir précédemment avec le parasite du paludisme et qui a pu affecter son statut immunitaire.

Ce qu'il faut donc considérer, c'est la triade médicament - parasite - hôte.

Les parasites du paludisme et l'évolution de l'infection

Les parasites du paludisme humain appartiennent à l'ordre zoologique des Haemosporidia, à la famille des Plasmodiidae et au genre *Plasmodium*. Leurs caractéristiques, définies par Garnham (1966), sont les suivantes : ils passent par un cycle de division asexuée dans les tissus *(schizogonie exoérythrocytaire)* et par un autre cycle de division asexuée, pigmentogène, dans les globules rouges *(schizogonie érythrocytaire)* de l'hôte vertébré; ils subissent d'autre part une évolution sporogonique *(sporogonie)* dans l'organisme du moustique.

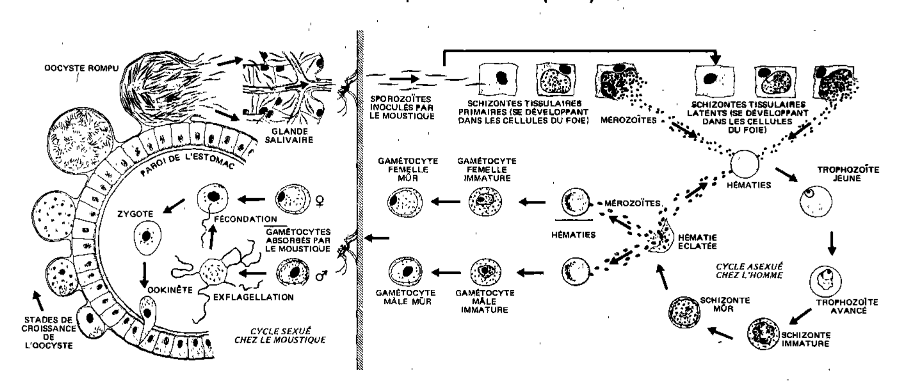
Le genre *Plasmodium* se divise en deux sous-genres : *Plasmodium* proprement dit et *Laverania*. Ce deuxième sous-genre comprend *P. falciparum*, qui n'a qu'une seule génération de schizontes exoérythrocytaires et dont les gamétocytes sont falciformes. Le sous-genre *Plasmodium* comprend, entre autres, *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*, qui sont respectivement agents de la fièvre tierce bénigne, de la fièvre tierce à ovale et de la fièvre quarte.

Le cycle évolutif de chacune des quatre espèces d'hématozoaires du paludisme humain commence par la phase au cours de laquelle les descendants directs des sporozoïtes injectés dans la circulation à la suite de la piqûre d'un anophèle infecté pénètrent dans le foie, où ils croissent et se multiplient dans les cellules parenchymateuses. Ce stade de *schizogonie préérythrocytaire tissulaire* s'achève vers la fin de la période d'incubation, au moment où un nombre important de *mérozoïtes tissulaires*, issus de la segmentation des schizontes tissulaires, sont libérés dans le courant sanguin. Sous cette forme, le parasite envahit les érythrocytes, croît et se multiplie de façon cyclique, passant du stade de trophozoïte à celui de schizonte sanguin mûr, selon l'espèce du parasite, en provoquant tous les symptômes cliniques de la maladie. Certaines formes érythrocytaires donnent naissance en se développant à deux types de parasites sexués *(gamétocytes)*, qui s'unissent à l'intérieur d'un anophèle femelle approprié ayant ingéré le sang d'un sujet infecté. Après être passés successivement par le stade *d'ookinète* et *d'oocyste*, de nombreux sporozoïtes finissent par s'accumuler dans les glandes salivaires de l'anophèle; ce sont eux qui assurent la transmission de la maladie quand ils sont injectés à un nouvel hôte humain (Fig. 2).

Le cycle évolutif qui vient d'être décrit est commun aux quatre espèces de parasites du paludisme humain et, pour *P. falciparum*, il ne va pas plus loin. On a soutenu que, dans le cas de certaines espèces, les mérozoïtes provenant de la schizogonie tissulaire préérythrocytaire pénètrent à nouveau les cellules hépatiques et y poursuivent leur évolution, y constituant les formes exoérythrocytaires secondaires qui sont responsables des rechutes avec symptômes cliniques.

Cette hypothèse d'une maturation cyclique secondaire et d'une réinvasion par les schizontes tissulaires est maintenant très contestée, et l'on possède davantage d'éléments permettant de penser qu'il existe un stade tissulaire latent dans les cellules hépatiques (hypnozoïtes). C'est certainement le cas

Fig. 2. Cycles évolutifs des parasites du paludisme chez l'anophèle et chez l'homme. Action de divers groupes d'antipaludiques sur différentes phases de chaque cycle.[1]



[1] D'après : Organisation mondiale de la Santé (1964) *Terminologie du paludisme et de l'éradication du paludisme,* Genève

pour *P. vivax* et *P. ovale*. En ce qui concerne *P. malariae,* certaines découvertes récentes montrent qu'il n'y a pas, dans cette espèce de *Plasmodium,* de schizogonie exoérythrocytaire secondaire, et que les « rechutes » de l'infection à *P. malariae* peuvent avoir pour origine des formes érythrocytaires qui subsistent dans l'organisme pendant un temps considérable.

Certaines infections à *P. vivax,* que l'on observe surtout en Europe du Nord et du Nord-Est, peuvent avoir de longues périodes d'incubation, d'une durée de 8 à 10 mois. La question de savoir si ces longues incubations doivent être attribuées au très petit nombre des sporozoïtes injectés ou à un caractère intrinsèque du plasmodium est encore controversée. Se fondant sur la seconde hypothèse, certains auteurs ont proposé d'adopter provisoirement pour ce type de plasmodium le nom sous-spécifique de *P. vivax hibernans*. Cependant, certaines études récentes incitent à penser que *P. vivax* est une espèce polymorphe comportant deux types de sporozoïtes (les tachysporozoïtes et les bradysporozoïtes) et que la durée de la période d'incubation dépend de la proportion numérique de ces deux types dans les sporozoïtes transmis par le moustique.

La durée du stade préérythrocytaire, qui influe sur celle de la période d'incubation, est généralement brève dans le cas de *P. falciparum* (5,5-7 jours) et de *P. vivax* (6-8 jours), un peu plus longue dans celui de *P. ovale* (9 jours), et maximale (13-16 jours) dans celui de *P. malariae.* Il faut tenir compte de ces différences dans le choix de l'approche thérapeutique à suivre. Par ailleurs, les quatre espèces diffèrent aussi quant au nombre des mérozoïtes tissulaires libérés par les schizontes hépatiques après maturation : chaque schizonte libère quelque 40 000 mérozoïtes environ par schizonte pour *P. falciparum,* 15 000 environ pour *P. ovale,* plus de 10 000 pour *P. vivax* et à peu près 2000 pour *P. malariae.* Le nombre considérable

de mérozoïtes libérés par *P. falciparum* et la brièveté de la période d'incubation expliquent les fortes parasitémies et les symptômes sévères qui s'observent souvent dans le paludisme à *P. falciparum*.

L'expression conventionnelle *période d'incubation* désigne le laps de temps qui s'écoule entre le jour de l'infection et l'apparition des symptômes cliniques (signes prémonitoires ou atteinte fébrile). Il faut distinguer cette période de celle de la *prépatence,* qui désigne le laps de temps qui s'écoule entre l'infection et la première apparition de plasmodiums dans le sang périphérique. Il existe aussi une période de *subpatence* pendant laquelle les parasites peuvent être présents dans le sang en si petit nombre qu'il est impossible de les détecter par l'examen microscopique normal d'un ou de plusieurs étalements sanguins.

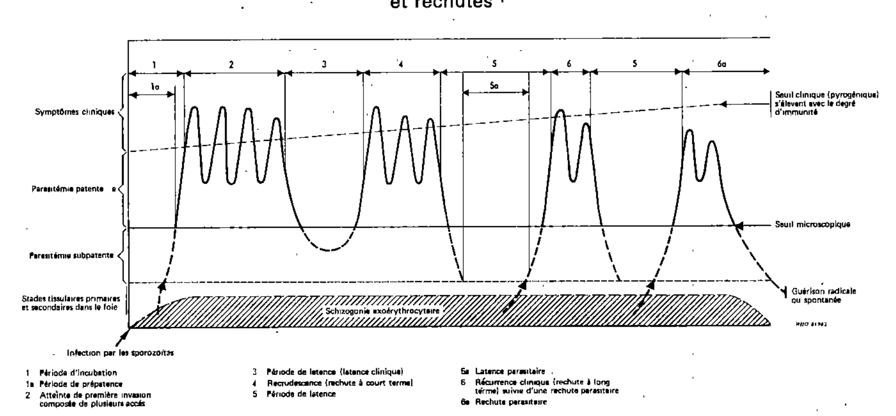
Ces phases sont suivies par les symptômes cliniques, généralement associés à une parasitémie patente. L'atteinte de première invasion comporte plusieurs accès fébriles et, en l'absence de traitement à ce stade, elle est généralement suivie par une période pendant laquelle l'évolution de l'infection est influencée par la réponse immunitaire de l'hôte.

L'apparition d'un accès dépend du moment où se produit la schizogonie d'une génération de parasites érythrocytaires (d'où les expressions « fièvre tierce » ou « fièvre quarte »). Il semble aussi qu'il existe, en ce qui concerne le nombre de parasites, un seuil précis au-delà duquel leur présence dans le sang cause des symptômes fébriles. Ce seuil varie considérablement d'un sujet à l'autre selon le degré d'immunité.

L'atteinte de première invasion est fréquemment suivie, à certains intervalles, par d'autres atteintes dues à la même infection originelle. Selon le moment où elles apparaissent, les auteurs ont donné divers noms à ces atteintes ultérieures : *recrudescences* (rechutes à brève échéance) ou *récurrences* (rechutes à longue échéance). Les rechutes peuvent être à brève échéance ou à longue échéance, comme elles peuvent être symptomatiques ou asymptomatiques. Ces caractéristiques, ainsi que la durée de l'incubation lors de l'atteinte de première invasion ont servi à classer les infections à *P. vivax* en trois types, ou davantage, ayant une distribution géographique particulière. Les rechutes sans symptômes sont appelées *rechutes parasitaires* et le laps de temps qui s'écoule entre les rechutes est souvent dénommé *période de latence* (Fig. 3).

La longévité de l'infection palustre naturelle non traitée ou partiellement traitée chez l'homme affecte tant la prévention que le traitement de la maladie. Il est généralement admis que la durée de l'infection à *P. falciparum* excède rarement un an et que les infections à *P. vivax* (et probablement aussi à *P. ovale*) disparaissent habituellement en 3 ou 4 ans. En revanche, les infections à *P. malariae* peuvent persister pendant de longues années. On a décrit des cas de « rechutes » de fièvre quarte se produisant de 30 à 40 ans après l'infection originelle. Par conséquent, les critères chronologiques de guérison radicale de cette dernière forme de paludisme doivent être considérés avec prudence.

Fig. 3. Diagramme de l'évolution de l'infection paludéenne faisant apparaître la différence entre recrudescences et rechutes [1]



[1] D'après : Organisation mondiale de la Santé (1964), *Terminologie du paludisme et de l'éradication du paludisme,* Genève.

Rôle de l'immunité dans la chimiothérapie du paludisme

L'immunité à l'égard du paludisme peut être définie comme la capacité de résister à l'infection, résultant dans tous les processus qui contribuent à détruire les plasmodiums ou à en limiter la multiplication. Elle comprend aussi les facteurs qui modifient les effets de l'invasion de l'organisme par les parasites du paludisme et aident à régénérer les tissus lésés.

Il existe deux types d'immunité, l'immunité naturelle et l'immunité acquise. *L'immunité naturelle* est une propriété inhérente à l'hôte, une non-réceptivité ou une réponse inhibitrice immédiate à l'introduction du parasite, indépendante de toute infection précédente. C'est par exemple le cas de la résistance naturelle de l'homme à l'infection par les plasmodiums des oiseaux ou des rongeurs.

La résistance à certains types d'infection palustre présente des aspects génétiques. Ainsi, l'invulnérabilité partielle de divers groupes ethniques noirs à l'infection par *P. vivax* est apparemment associée à l'absence dans les globules rouges des individus de ces groupes, des déterminants de Duffy, qui sont généralement présents dans d'autres ethnies.

La forte incidence de l'hémoglobine anormale S (HbS) dans bien des parties du monde, mais particulièrement en Afrique, a été difficile à expliquer, puisque cette anomalie génétique finit par être mortelle dans son expression homozygote (SS), de même que dans l'anémie à hématies falciformes, même si elle paraît être relativement sans danger dans son expression hétérozygote (AS), qui aboutit à la falciformation des érythrocytes quand la pression partielle d'oxygène est faible. La similitude de la distribution géographique de l'hémoglobine S (HbS) et du paludisme à

falciparum holoendémique est frappante, et l'on a suggéré que la persistance d'une haute fréquence d'individus HbS dans la population résulte peut-être de l'avantage sélectif conféré par l'hétérozygote à l'égard des effets fâcheux du paludisme à falciparum. Cette hypothèse est à présent généralement acceptée. On ne comprend pas complètement le mécanisme grâce auquel l'hémoglobine S assure une protection partielle contre les effets graves du paludisme à falciparum; il semble que l'érythrocyte infecté, présentant une tendance à la falciformation lorsqu'il y a baisse de la pression partielle d'oxygène, soit détruit plus rapidement par les macrophages et d'autres cellules du système réticulo-endothélial. Selon les études récentes, l'hémoglobine S s'oppose à la prolifération de *P. falciparum*, tant au niveau de l'invasion des hématies par les parasites que du développement de ces derniers à l'intérieur des hématies. Il n'y a pas nécessairement falciformation des hématies.

Rien ne permet actuellement d'affirmer que d'autres variants génétiques de l'hémoglobine tels que HbC, HbF (hémoglobine fœtale) ou HbE confèrent une protection contre le paludisme à falciparum.

Il semble que le déficit génétique en glucose-6 phosphate-déshydrogénase (G6PD) exerce également un effet protecteur contre l'infection grave par *P. falciparum*. L'absence de cette enzyme des hématies ne paraît pas avoir d'influence nocive, à moins que ces dernières ne soient soumises à une épreuve, généralement du fait de l'exposition à certains médicaments (notamment les sulfamides et la primaquine). Le déficit en G6PD, dont la transmission héréditaire est liée au sexe, se manifeste pleinement chez les sujets masculins. Il existe de nombreuses variantes de cette enzymopathie. Les données montrant que le déficit en G6PD exerce un effet protecteur contre le paludisme ne sont pas aussi concluantes que celles concernant l'hémoglobine S.

L'immunité acquise est active ou passive. *L'immunité active* résulte d'un renforcement du mécanisme de défense de l'hôte à la suite d'un contact antérieur avec l'agent pathogène. *L'immunité passive* est conférée par le transfert prénatal ou postnatal de substances protectrices de la mère à l'enfant, ou par l'injection de telles substances tirées du sérum de personnes immunes. Il existe de sérieux indices d'une *immunité congénitale* (ou néonatale) chez les nouveaux-nés de mères possédant une forte immunité dans les régions d'endémie palustre.

La protection acquise par un hôte contre une réinfection par la souche homologue de l'espèce de parasite en cause subsiste pendant un laps de temps qui varie en fonction du degré et de la durée de la réponse immunitaire à l'antigène. Il n'y a pour ainsi dire pas d'effet protecteur contre une espèce de plasmodium différente de celle qui a causé l'infection initiale.

Dans les zones d'endémie élevée où la transmission du paludisme se poursuit pendant la plus grande partie de l'année, la population acquiert et conserve un haut degré d'immunité, et on observe en même temps la présence quasi permanente de très petits nombres de parasites chez de

nombreux sujets, adultes pour la plupart. Cet état de résistance chez un hôte précédemment infecté, associé à une parasitémie asymptomatique, est appelé *prémunition*. Un tel état d'immunité collective s'acquiert lentement et il arrive que la maladie frappe gravement et souvent mortellement les nourrissons et les jeunes enfants. Cependant, chez ceux qui survivent et atteignent l'âge adulte, on n'observe guère de signes d'effets nocifs de l'infection atténuée qu'ils ont subie.

L'immunité contre le paludisme se développe à la suite de l'invasion de l'organisme par les formes érythrocytaires des parasites;[1] il n'existe pas de preuve convaincante que les stades exoérythrocytaires jouent un rôle dans la réponse immunitaire. Il n'y a pas de réponse cellulaire à ces stades du parasite dans le foie.

L'assise physique de l'immunité contre le paludisme est fonction de l'activité conjointe des *facteurs humoraux et cellulaires*, bien que l'état physiologique de l'hôte joue à cet égard un rôle qui reste d'ailleurs mal connu.

Les facteurs humoraux sont représentés par les *anticorps* présents dans le sang. Ils comprennent des opsonines, des précipitines et des agglutinines; les anticorps protecteurs les plus importants sont contenus dans les gammaglobulines (IgG) du sérum. Les facteurs cellulaires sont les macrophages et les autres cellules produites par le système réticulo-endothélial (lymphocytes-macrophages) composé de la rate, du foie et de la moelle osseuse, qui connaissent une intense prolifération lors de l'infection palustre. Il est admis que l'activité phagocytaire de ces cellules, qui éliminent un grand nombre de parasites, est l'un des principaux mécanismes de défense. On connaît mieux, depuis peu, l'interdépendance des facteurs cellulaires et humoraux.

A l'heure actuelle, on a tendance à considérer la réponse immunitaire comme un phénomène intégré faisant intervenir les lymphocytes T et les lymphocytes B. Les lymphocytes T, qui constituent la majorité des lymphocytes du sang circulant, produisent des lymphoblastes, qui peuvent exercer un effet cytotoxique sur les plasmodiums qu'ils « reconnaissent ». Ces lymphoblastes ne synthétisent pas d'anticorps, mais stimulent les lymphocytes B et les cellules plasmatiques qui en dérivent à former des anticorps. Les macrophages et les opsonines facilitent aussi la reconnaissance de l'antigène, qui précède la production d'anticorps.

Un certain nombre de fractions d'antigènes solubles ont été identifiées dans les infections à falciparum et ont été classées en L (labiles), R (résistantes) ou S (stables) en fonction de leur thermosensibilité.

Les anticorps antipaludiques ont été décelés dans le sérum de sujets infectés grâce à l'épreuve d'immunofluorescence indirecte, aux techniques d'immunoprécipitation et à d'autres épreuves sérologiques. On a observé

---

[1] L'influence de l'immunité acquise sur le cours de l'infection paludéenne est représentée dans la figure 3 par une élévation du seuil clinique.

l'activité anticorps dans les fractions immunoglobuliniques IgG, IgM et IgA de sérums immuns, mais surtout dans la fraction IgG. On ne sait pas quels sont les facteurs qui déterminent la classe d'immunoglobulines synthétisées par les cellules B en réponse aux antigènes du paludisme.

Des études pratiquées sur des volontaires non immuns ont montré que les concentrations sériques d'IgG, IgA et IgM augmentent peu après le début de la parasitémie. L'IgG et l'IgM augmentent plus fortement que l'IgA; l'IgG se maintient plus longtemps que l'IgA et l'IgM.

Le facteur spécifique de protection antiplasmodique ne forme qu'une petite partie de l'immunoglobuline IgG, mais il peut être transmis passivement par injection d'une grande quantité de la fraction IgG de sérum humain immun. De plus, cette immunoglobuline est présente en quantités considérables dans le sérum des nouveau-nés africains, qui possèdent une certaine résistance passagère, transmise par leur mère immune à travers le placenta, à l'infection palustre.

C'est dans les zones holoendémiques de l'Afrique tropicale qu'on observe le mieux le fonctionnement de l'immunité à l'égard du paludisme. Bien que l'infection du placenta soit fréquente, le paludisme congénital est rare en raison du transfert prénatal d'anticorps spécifiques IgG du sang maternel à travers le placenta. Cette immunité passivement acquise est éphémère et, à l'âge de 4-6 mois, beaucoup de jeunes enfants présentent une forte parasitémie et de sévères manifestations cliniques, avec un taux de létalité élevé. Chez les enfants plus âgés, les manifestations cliniques sont moins fréquentes, mais on observe couramment des cas de splénomégalie et de parasitémie. Chez les adultes la parasitémie, moins fréquente, est aussi moins dense et la maladie clinique est rare, de même que les splénomégalies palpables.

Les anticorps présents avec une forte prévalence et un titre élevé dans le sérum des nouveau-nés de mères dotées d'une forte immunité, diminuent en quantité pendant les premiers mois de la vie, et les titres baissent. Vers la troisième année, en réponse à l'infection, la prévalence de la parasitémie peut atteindre 100 %. Les titres d'anticorps montent lentement, pour atteindre un maximum au début de l'âge adulte et restent ensuite élevés. Ces profils d'anticorps en rapport avec l'âge, dans des populations différentes, offrent une méthode utile pour l'évaluation de l'endémicité palustre et de l'efficacité des activités de lutte antipaludique.

Les facteurs immunitaires sont principalement dirigés, dans le cas du paludisme, contre les formes érythrocytaires des plasmodiums, alors que dans le foie les formes exoérythrocytaires ne paraissent affectées ni par la réponse humorale ni par la réponse cellulaire du mécanisme de défense. A cause de l'effet protecteur de l'immunité à l'égard du paludisme acquise lors d'infections antérieures, il est d'observation courante que chez les individus précédemment exposés au paludisme, les antipaludiques exercent une action préventive et curative plus nette que chez les sujets non immuns. Cependant, le degré d'immunité naturellement acquise ne peut pas être mesuré de façon adéquate, bien qu'il soit généralement en rapport avec la

durée de l'exposition, c'est-à-dire avec l'âge de l'intéressé dans les zones de forte endémicité. L'immunité acquise est particulièrement efficace contre l'infection par la même espèce et la même souche de parasite, mais elle joue aussi dans une certaine mesure contre d'autres espèces et d'autres souches de plasmodiums.

Biochimie des parasites du paludisme et évaluation de l'action des antipaludiques

L'étude des besoins biochimiques des plasmodiums de l'homme se heurte à de nombreuses difficultés en raison des phases intracellulaires par lesquelles passent obligatoirement les parasites du paludisme. Cependant, les études faites sur les plasmodiums des oiseaux, des rongeurs et des singes ont fourni une vaste somme d'informations qui peuvent être appliquées aux parasites du paludisme humain et l'ont d'ailleurs déjà été. De très nombreux renseignements ont été accumulés sur la nature et la distribution de diverses substances au cours des différents stades du développement des plasmodiums ainsi que sur les besoins nutritionnels et les voies métaboliques de ces organismes. Le rapport existant entre ces études et la mise au point de produits chimiothérapeutiques est trop évident pour qu'il soit utile de le souligner ici.

Les principales réactions intervenant dans le métabolisme des plasmodiums sont les suivantes : 1) phosphorylation du glucose, qui fournit l'énergie nécessaire; 2) processus oxydatifs, qui sont entretenus par l'oxyhémoglobine de la cellule hôte; 3) dégradation enzymatique de la fraction globine de l'hémoglobine en acides aminés et en peptides; et 4) synthèse des lipides. En ce qui concerne les substances inorganiques, on a particulièrement étudié l'absorption et l'utilisation du phosphore par les plasmodiums en raison du rôle que joue cet élément dans la formation d'acides nucléiques tels que l'ADN et l'ARN. On a élucidé le rôle des glucides dans la respiration chez certaines espèces de plasmodiums. Il semble qu'un certain nombre d'enzymes catalysent la réaction clé de la voie glycolytique d'Embden-Meyerhoff-Parnas, transformant le glucose en lactate. D'autre part, la preuve a été faite chez plusieurs espèces aviaires du rôle du cycle tricarboxylique (cycle de Krebs) dans le métabolisme aérobie des hydrates de carbone, bien que certains plasmodiums des mammifères ne possèdent pas les enzymes nécessaires. Les observations concernant l'intervention de la voie des pentoses-phosphates dans la glycolyse aérobie sont controversées. Enfin les connaissances sur le système fonctionnel de la cytochrome-oxydase sont incomplètes, mais il semble bien que ce système existe chez *P. falciparum*.

Des mitochondries protozoaires typiques sont présentes chez les plasmodiums, et sont le site probable de l'action des enzymes. Les mitochondries fournissent aux parasites l'énergie dont ils ont besoin, en particulier au cours de leur existence extracellulaire.

En ce qui concerne le métabolisme des protéines, il semble que la principale source d'acides aminés utilisée par les parasites du paludisme soit l'hémoglobine des hématies. La première étape est le clivage, qui libère les acides aminés et l'hémozoïne (pigment paludéen). Parmi les acides aminés existant à l'état libre dans le sérum, la L-méthionine et la L-isoleucine sont indispensables à la croissance des plasmodiums des mammifères. Plusieurs autres acides aminés sont également utilisés et l'acide tétrahydrofolique est un cofacteur dans ce processus, de sorte que l'emploi d'antifoliques comme antipaludiques peut inhiber cette réaction ainsi que d'autres réactions dépendantes de l'acide folique (par exemple, la synthèse de l'ADN). Le métabolisme des acides nucléiques chez les plasmodiums se déroule de la même façon que chez les autres organismes, et l'ADN comme l'ARN sont synthétisés pendant le développement et la division du noyau. Toutes les enzymes nécessaires à la biosynthèse des cofacteurs foliques ont été trouvées chez plusieurs espèces de plasmodiums. Il a été établi que deux types d'antipaludiques, les sulfamides et les antifoliques, influent par leur mécanisme d'action sur la synthèse des cofacteurs foliques catalysée par les enzymes du parasite; les sulfamides inhibent la synthèse du dihydroptéroate, tandis que les antifoliques, comme la pyriméthamine, se lient à la dihydrofolate-réductase du plasmodium.

La chloroquine et les autres amino-4 quinoléines entrent en interaction avec les nucléoprotéines du parasite, mais il ne semble pas que cela soit leur mode d'action principal. La primaquine et ses analogues paraissent agir par interférence avec les fonctions respiratoires mitochondriques.

Le métabolisme des lipides chez les plasmodiums n'est pas complètement élucidé. Il y a, certes, une augmentation du contenu lipidique des érythrocytes parasités, mais la synthèse des phospholipides n'a pas été mise clairement en évidence chez les plasmodiums humains, bien que le rôle de l'acide stéarique ait été étudié.

La connaissance actuelle des modifications biochimiques se produisant au cours du cycle évolutif des parasites du paludisme provient essentiellement de la culture *in vitro* de formes érythrocytaires de plasmodiums animaux. On a réussi récemment à assurer la culture *in vitro* de *P. falciparum* pendant de longues périodes, ce qui ne peut manquer d'offrir des moyens d'approfondir la connaissance des divers aspects du métabolisme de cette espèce et d'autres espèces, et ainsi d'ouvrir de nouvelles perspectives pour la chimiothérapie du paludisme.

Il est évident que la compréhension des processus métaboliques des plasmodiums peut grandement faciliter l'évaluation des composés antipaludiques potentiels. Les premiers essais ont été faits pour la plupart sur *P. relictum* et *P. cathemerium* des canaris; ensuite, on a beaucoup utilisé *P. lophurae* et *P. gallinaceum* des canetons et des poussins. La découverte de *P. berghei* a ouvert la possibilité d'essais sur des rongeurs. Pour l'évaluation des médicaments et de leur devenir physiologique chez les animaux plus proches de l'homme, on a utilisé diverses espèces de plasmodiums simiens; *P. cynomolgi* et *P. knowlesi* des singes rhésus *(Macaca*

mulatta) ont été particulièrement utiles pour l'étude des effets chimiothérapeutiques sur les formes tant sanguines que tissulaires du parasite. Plus récemment, des souches normales et des souches pharmacorésistantes de *P. vivax* et de *P. falciparum* ont été adaptées à des nyctipithèques *(Aotus trivirgatus)* pour pouvoir procéder à l'évaluation de médicaments.

Divers composés antipaludiques prometteurs font l'objet d'essais destinés à en déterminer la toxicité aiguë et chronique par diverses voies d'administration, ce qui doit mettre en évidence leurs effets sur les organes les plus vulnérables. L'évaluation finale des antipaludiques potentiels prometteurs les moins nocifs se fait soit sur des volontaires, auxquels le paludisme a été inoculé, soit sur des sujets naturellement infectés dans les hôpitaux ou sur le terrain.

Classification biologique des antipaludiques

Aux divers stades de leur cycle évolutif les parasites du paludisme manifestent un degré variable de sensibilité aux antipaludiques; aussi peut-on classer ces produits en cinq grandes catégories, en fonction de leur champ d'action spécifique (voir Fig. 4 et Tableau 1).

1. Les *schizontocides tissulaires* (agents étioprophylactiques) agissent sur les formes préérythrocytaires du parasite (formes tissulaires primaires ou formes exoérythrocytaires primaires) et préviennent donc complètement l'accès du parasite aux globules rouges.

2. Les *schizontocides tissulaires* (médicaments préventifs des rechutes) agissent sur les formes exoérythrocytaires (ou formes tissulaires) de *P. vivax* et

Fig. 4. Diagramme simplifié montrant l'action de composés antipaludiques à différents stades du cycle évolutif de *P. vivax* et *P. ovale* chez le moustique et chez l'homme.

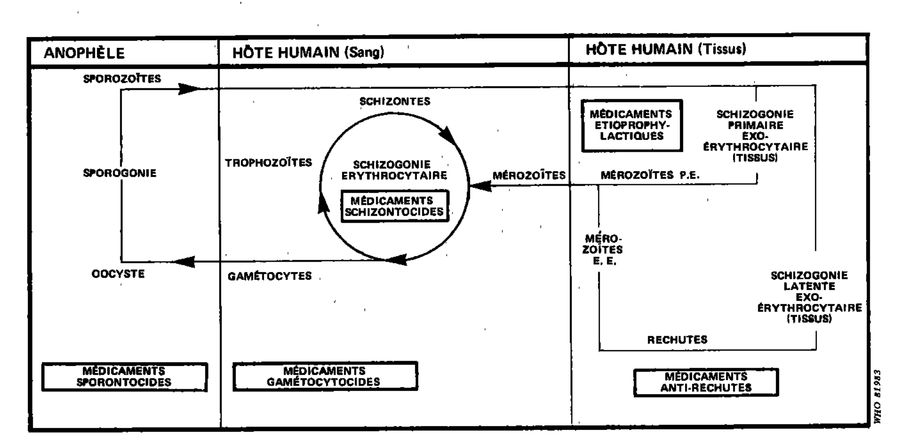


TABLEAU 1. ACTION DES MÉDICAMENTS D'USAGE COURANT SUR LE CYCLE ÉVOLUTIF DES PARASITES DU PALUDISME

Médicament	Sporozoïtes	Formes tissulaires primaires pendant la période d'incubation	Stade érythrocytaire		Formes tissulaires latentes (responsables des rechutes)	Développement des gamétocytes chez le moustique (action sporontocide)	Classe chimique du composé
			Parasites asexués	Formes sexuées (gamétocytes)			
Quinine	Pas d'action	Pas d'action	Action rapide	Composé actif contre *P. vivax* et *P. malariae*. Pas d'action directe sur *P. falciparum*	Pas d'action	Pas d'action	Alcaloïdes du quinquina
Mépacrine	Pas d'action	Pas d'action	Action rapide	Comme la quinine	Pas d'action	Pas d'action	Amino-9 acridines
Chloroquine, Amodiaquine	Pas d'action	Pas d'action	Action rapide	Comme la quinine	Pas d'action	Pas d'action	Amino-4 quinoléines
Primaquine	Pas d'action	Active, mais non utilisée en prophylaxie	Active, mais à doses toxiques seulement	Action directe et rapide sur toutes les espèces mais plus particulièrement sur *P. falciparum*	Très active	Très active	Amino-8 quinoléines
Proguanil	Pas d'action	Actif, en particulier sur *P. falciparum*	Actif, mais action relativement lente	Pas d'action directe	Pas d'action	Très actif	Biguanides
Pyriméthamine	Pas d'action	Probablement comme le proguanil	Comme le proguanil	Pas de preuve d'action directe	Une certaine action sur *P. vivax*	Peu de données	Diaminopyrimidines
Sulfones et sulfamides	Pas d'action	Action possible	Action modérée lorsqu'ils sont administrés seuls	Comme la pyriméthamine	Peu de données		Les sulfones et les sulfamides comprennent un grand nombre de composés à action brève ou prolongée
Méfloquine	Probablement pas d'action	Probablement pas d'action	Action marquée	Comme la quinine	Probablement pas d'action	Probablement pas d'action	Quinolylcarbinols

P. ovale; ils sont donc capables d'assurer la guérison radicale de ces infections.[1]

3. Les *schizontocides* (schizontocides sanguins) agissent sur les formes érythrocytaires du parasite qui sont généralement associées à la maladie aiguë, mais peuvent aussi se rencontrer dans certaines infections ne présentant guère de symptômes cliniques. Avec les quatre espèces de parasites sensibles à leur action, ils peuvent entraîner la guérison clinique ou ramener les formes érythrocytaires à un état de subpatence. Ils agissent également sur les formes érythrocytaires sexuées de *P. vivax, P. ovale* et *P. malariae,* mais pas directement sur les gamétocytes matures de *P. falciparum.*

4. Les *gamétocytocides* détruisent toutes les formes sexuées y compris celles de *P. falciparum;* ils agissent aussi sur les stades évolutifs des parasites chez les anophélinés et certains d'entre eux constituent le groupe suivant de médicaments.

5. Les *sporontocides* préviennent ou inhibent le développement des oocystes et des sporozoïtes chez les anophélinés qui se sont nourris sur des porteurs de gamétocytes. Ils empêchent la transmission du paludisme, sans avoir nécessairement d'action directe sur les gamétocytes chez l'hôte humain. Ils ont également été appelés médicaments antisporogoniques. Les auteurs de langue russe parlent à ce sujet d'effets « gamotropes » et « gamostatiques ».

Structure chimique générale des antipaludiques

Le noyau benzénique se retrouve dans la structure moléculaire de tous les antipaludiques classiques. La molécule de benzène contient 6 atomes de carbone et 6 atomes d'hydrogène (sa formule brute est C_6H_6); les atomes de carbone sont disposés en un cycle hexagonal plan régulier, un atome d'hydrogène (situé dans le plan de l'hexagone) étant fixé à chacun d'eux. Cette molécule est représentée symboliquement par la formule développée proposée par Kekulé, en 1865 (I), mais la formule simplifiée (II) est souvent utilisée pour plus de commodité. En fait, cette représentation n'est pas juste, et la structure du benzène est longtemps demeurée une énigme. Pour expliquer les propriétés du benzène qu'il avait observées, Kekulé a supposé en 1872 que la molécule subissait une oscillation, les liaisons simples et doubles changeant constamment de position, en une sorte de « va et vient » entre les formes II et III. Cette supposition s'est révélée fausse par la suite, et l'on admet aujourd'hui que la molécule de benzène ne peut être correctement représentée par une formule développée unique et qu'il s'agit en fait d'un « hybride » de plusieurs structures (IV-VIII). Les flèches à double pointe ne veulent pas dire qu'une réaction réversible, un échange, ou tout autre processus dynamique, se produit; elles signifient

[1] Certaines données, tant indirectes qu'expérimentales, incitent à penser que dans le cas de *P. malariae,* il n'y a pas de formes latentes exoérythrocytaires.

I II III

IV ↔ V ↔ VI ↔ VII ↔ VIII

seulement que la molécule de benzène est représentée de la façon la plus appropriée lorsque l'on considère ensemble *toutes* les structures qu'elles désignent. Techniquement, le benzène est considéré comme un « hybride de résonance » de ces différentes structures. Cette expression est malencontreuse car elle sous-entend l'oscillation des liaisons simples et doubles posée en postulat par Kekulé, mas qui ne se produit pas en réalité. L'existence de liaisons simples et doubles dans le noyau benzénique nécessiterait la localisation des électrons, mais les électrons sont en fait complètement délocalisés; par « résonance » on entend *délocalisation des électrons.* Le noyau benzénique ne comprend donc pas 3 liaisons simples et 3 liaisons doubles, mais plutôt 6 liaisons intermédiaires entre liaisons simples et liaisons doubles. Pour surmonter la difficulté de représentation, on représente souvent le noyau benzénique sous la forme d'un hexagone entourant un cercle (IX); on utilise cependant beaucoup l'hexagone classique II, qui est celui dont on s'est servi dans le présent texte.

IX X XI XII XIII

On peut substituer n'importe lequel des atomes d'hydrogène de la molécule de benzène par d'autres atomes. Toute chaîne de 2 atomes ou davantage (en général des atomes de carbone, auxquels d'autres atomes peuvent à leur tour être fixés) qui est fixée à l'un des atomes de carbone du « squelette » ou noyau d'un composé cyclique est appelée *chaîne latérale* (X).

Tous les atomes de carbone dans le noyau benzénique étant équivalents, la position d'un substituant unique n'a pas d'importance. Par exemple, les

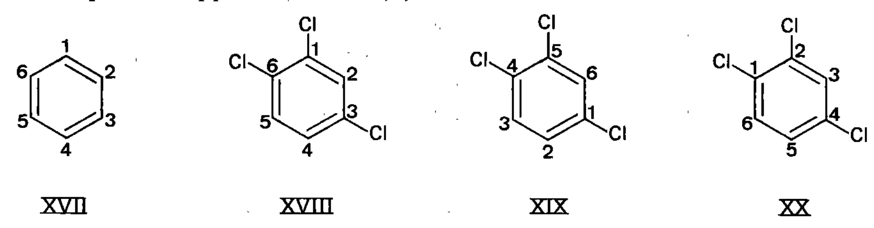
3 structures XI, XII et XIII sont identiques et représentent toutes le chlorobenzène. Cependant, lorsque 2 substituants ou plus sont présents, leur position relative sur le noyau a une grande importance. Ainsi, les structures XIV, XV et XVI représentent des composés ayant la même formule brute $C_6H_4Cl_2$, mais avec différentes positions relatives des atomes de chlore. Ces composés que l'on appelle des *isomères* peuvent avoir des propriétés chimiques similaires mais des propriétés physiques différentes. Comme il s'agit de composés différents, il faut donner à chacun un nom distinct.

Cl Cl Cl Cl Cl Cl

XIV XV XVI

La position de chaque substituant sur un noyau est donnée par un « indice de position » (généralement un nombre) précédant le nom du substituant et indiquant l'atome de carbone auquel il est fixé. S'il y a 2 substituants identiques ou davantage, on ajoute un *préfixe multiplicatif* (di, tri, tétra, etc. selon le nombre de substituants) au nom du substituant. L'ensemble de l'expression ainsi obtenue est ajoutée au nom du cycle. Par exemple, les noms des structures XIV, XV et XVI sont respectivement le dichloro-1,2 benzène, le dichloro-1,3 benzène et le dichloro-1,4 benzène. La substitution dans ces 3 positions sur le noyau benzénique est parfois appelée substitution *ortho-* (sur les atomes de carbone adjacents), *méta-* (sur les atomes de carbone en position 1-3) et *para-* (sur les atomes de carbone « opposés »).

L'affectation des indices de position a son importance. Puisque tous les atomes de carbone dans le noyau benzénique sont équivalents, on ne peut leur affecter arbitrairement des numéros comme dans la structure XVII. Il faut alors affecter les indices de position dans *chaque cas individuel* de manière à obtenir l'ensemble d'indices le plus petit possible. Par exemple, les structures XVIII, XIX et XX montrent 3 des façons possibles de numéroter les atomes de carbone dans le noyau benzénique du composé représenté, ce qui donne pour les positions des substituants les numéros -1,3,6, -1,4,5 et -1,2,4, respectivement. L'ensemble le plus petit étant -1,2,4, le composé est appelé trichloro-1,2,4 benzène.



XVII XVIII XIX XX

Des atomes autres que le carbone, les *hétéroatomes,* peuvent remplacer un ou plusieurs des atomes de carbone du noyau benzénique, le produit résultant étant alors appelé un *hétérocycle.* L'hétéroatome important en chimie des antipaludiques est l'azote. Si l'on remplace l'un des atomes de carbone du noyau benzénique par un atome unique d'azote, on obtient la pyridine, qui est à la base de plusieurs composés antipaludiques. En pareil cas, la situation change en ce qui concerne le numérotage des atomes du noyau, l'atome d'azote se voyant dans tous les cas affecter le numéro 1. Cependant, la pyridine est un hybride de résonance; les atomes de carbone du noyau peuvent donc être numérotés soit dans le sens des aiguilles d'une montre, soit dans le sens inverse, le sens choisi dans un cas donné étant déterminé par la recherche de l'« ensemble d'indices le plus petit possible ». Par exemple, si un atome de chlore est fixé à l'un des 2 atomes de carbone adjacents à l'atome d'azote dans le noyau, le fait qu'il s'agisse de l'atome « de gauche » ou de l'atome « de droite » n'a pas d'importance; dans chaque cas, le produit est le même et s'appelle chloro-2 pyridine.

Pyridine

Pyrimidine

Si l'on introduit un deuxième atome d'azote dans le noyau pyridine, pour remplacer l'atome de carbone en position 3 par rapport à l'atome d'azote existant, on obtient la pyrimidine. Conformément à la règle des « indices les plus petits possibles », on affecte aux 2 hétéroatomes du noyau pyrimidine les numéros 1 et 3, le numérotage des atomes du noyau pyrimidine étant ainsi fixe. La substitution de groupes aminés ($-NH_2$) aux positions 2 et 4 du noyau pyrimidine donne la diamino-2,4 pyrimidine, qui est à la base de la pyriméthamine et d'autres composés antipaludiques.

Les cycles peuvent être joints de manière telle que 2 atomes de carbone soient communs à 2 noyaux ou davantage. Ce processus est appelé *fusion* de cycles, et le composé qui en résulte est dit polycyclique. Lorsque la fusion d'un noyau benzénique et d'un noyau pyridine se fait de manière telle que les atomes 2 et 3 de ce dernier sont communs aux 2 noyaux, on obtient la quinoléine. La substitution d'un groupe complexe en position 4 de la quinoléine donne 2 des plus importants alcaloïdes du quinquina, et une nouvelle substitution en position 6 donne les 2 autres membres importants de ce groupe d'alcaloïdes. La quinoléine est également la

Quinoléine

substance de base de plusieurs composés antipaludiques de synthèse. La substitution d'un groupe aminé en position 4 ou en position 8 de la quinoléine donne respectivement les amino-4 quinoléines et les amino-8 quinoléines, qui sont à la base de deux importants groupes d'antipaludiques.

Acridine

Phénanthrène

La fusion de 2 noyaux benzéniques et d'un noyau pyridine en position 2,3 et 5,6 de ce dernier produit l'acridine (on notera le numérotage différent de cette structure). La substitution d'un groupe aminé en position 9 du noyau acridine donne l'amino-9 acridine, base d'un autre groupe d'antipaludiques.

Le phénanthrène, autre composé polycyclique qui est à la base d'un certain nombre d'antipaludiques, est obtenu par la fusion de 3 noyaux benzéniques.

Biguanide

Enfin, 3 groupes d'antipaludiques ont pour base des structures non cycliques. Il s'agit des biguanides, des sulfones et des sulfamides. Deux systèmes différents sont utilisés pour affecter les indices de position à la structure biguanide, comme on le voit ci-dessus. Le premier n'utilise que des numéros, l'autre une combinaison de numéros et de majuscules en italique, accompagnée de « primes » (*N'*, etc.).

Sulfone

Sulfamide

Les sulfones et les sulfamides contiennent les groupes indiqués ci-dessus. Tous les biguanides, sulfones et sulfamides antipaludiques ont des substituants cycliques qui contiennent le noyau benzénique.

Etude des différents antipaludiques

Les antipaludiques existants, dont on trouvera plus loin la description, sont classés comme suit en fonction de leur structure chimique et de leur activité biologique :

1. Alcaloïdes du quinquina (quinine, par exemple)
2. Amino-8 quinoléines (primaquine, quinocide, par exemple)
3. Amino-9 acridines (mépacrine, par exemple)
4. Amino-4 quinoléines (chloroquine, amodiaquine, par exemple)
5. Biguanides (proguanil, chlorproguanil, par exemple)
6. Diaminopyrimidines (pyriméthamine, triméthoprime, par exemple)
7. Sulfones et sulfamides
8. Quinolyl carbinols et phénanthryl carbinols
9. Antibiotiques
10. Autres composés

Alcaloïdes du quinquina

L'écorce du quinquina contient un mélange d'une dizaine d'alcaloïdes, dont la plupart ne sont pas cristallisables et sont désignés collectivement sous le terme de « quinoïdine », applicable au résidu que l'on obtient après extraction des quatre alcaloïdes importants : la quinine, la quinidine, la cinchonine et la cinchonidine. Les deux premiers de ces alcaloïdes sont plus actifs contre les parasites du paludisme humain que contre les plasmodiums aviaires; il faut donc faire preuve de circonspection en interprétant les résultats des essais effectués sur un seul modèle animal.

Les mélanges d'alcaloïdes provenant de l'écorce du quinquina étaient autrefois connus sous le nom de quinquina fébrifuge et de totaquina. Ce dernier mélange, introduit dans les années 30 par l'Organisation d'Hygiène de la Société des Nations, avait une composition standard de 15 % de quinine et d'autres alcaloïdes cristallisables.

La quinine, principal composé de ce groupe, a une structure chimique complexe; elle est constituée par le noyau quinoléine (avec un groupe méthoxyle en position 6), le noyau complexe quinuclidine sur lequel est fixé un groupe vinyle, et la liaison intermédiaire sous forme d'un groupe méthylène hydroxylé.

Quinine
(vinyl-1 quinuclidyl-2)
(méthoxy-6 quinolyl-4) carbinol

$CH=CH_2$, CH_2, CH_2, N, HO–CH, CH_3O, N

Toute modification de la structure chimique de la quinine modifie l'action pharmacologique du composé.

Bien que la structure exacte de la quinine ait déjà été suggérée en 1908, la synthèse du composé n'a été effectuée par Woodward & Doering qu'en 1944. Elle était d'une telle difficulté que la méthode employée par ces chercheurs n'était pas commercialement utilisable. La nécessité de disposer d'un approvisionnement en quinine synthétique à un prix raisonnable a poussé des chimistes à rechercher des méthodes de synthèse plus simples et certains résultats permettent de penser que l'on n'est pas loin d'atteindre ce but.

Divers sels organiques de quinine ont été préparés, mais ils ne se sont pas montrés plus actifs que la quinine ni plus durables dans leur action.

Amino-8 quinoléines

La recherche d'antipaludiques de synthèse lancée en Allemagne par Schulemann et ses collaborateurs a donné un premier résultat dans les années 20 : on s'est aperçu qu'en substituant à l'un des groupes méthyle du bleu de méthylène la chaîne latérale dialcoylaminoalcoyle, on augmentait considérablement l'activité du médicament contre le paludisme aviaire, ce qui a mené à la découverte de la *pamaquine* (Plasmochin-Plasmoquine).

Pamaquine
(diéthylamino-4 méthyl-1 butylamino)-8 méthoxy-6 quinoléine

CH_3O — N — $NH-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_2-N(C_2H_5)_2$

Dans ce premier antipaludique de synthèse, la méthoxy-6 quinoléine est combinée avec la chaîne latérale basique. Les études allemandes originales n'ont jamais été publiées in extenso et les corrélations entre la structure et l'activité de cet agent ont été initialement mises en évidence grâce aux études faites par Fourneau en France, Robinson en Angleterre et Magidson en Russie. Bien que la présence du substituant méthoxy-6 sur le noyau quinoléine ne soit pas la condition d'une activité élevée, toutes les amino-8 quinoléines cliniquement utiles (pamaquine, rhodoquine, pentaquine, isopentaquine, primaquine et quinocide) le contiennent. Seule la *primaquine* est aujourd'hui d'usage généralisé, surtout comme gamétocytocide et comme médicament préventif des rechutes. Le *quinocide,* synthétisé en URSS en 1952, ne diffère de la primaquine que par la position de la molécule de méthane dans la chaîne alcoylamine; il a des propriétés thérapeutiques et des effets secondaires très similaires à ceux de la primaquine, bien que son indice chimiothérapeutique soit légèrement plus faible.

Les formules développées de la primaquine et du quinocide sont données ci-après :

Primaquine

(amino-4 méthyl-1 butylamino)-8 méthoxy-6 quinoléine

CH_3O — [quinoléine] — NH-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2

Quinocide

(amino-4 méthyl-4 butylamino)-8 méthoxy-6 quinoléine

CH_3O — [quinoléine] — NH-CH_2-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-NH_2

La primaquine et le quinocide peuvent provoquer des effets secondaires indésirables, tels que des douleurs épigastriques et une hémoglobinémie; ces effets, ainsi que la nécessité d'une administration fréquente, limitent leur intérêt comme agents prophylactiques, c'est-à-dire comme sporontocides. Les amino-8 quinoléines constituent cependant un terrain fertile pour la mise au point de nouveaux médicaments.

Une association de deux amino-8 quinoléines, la pamaquine (Praequine) et la Rhodoquine ((diéthylamino-3-n-propylamino)-8 méthoxy-6 quinoléine) connue sous l'appellation de 710 F, est assez largement utilisée en France sous le nom de Rhodopraequine.

Amino-9 acridines

Lorsque l'on s'aperçut que la pamaquine ne pouvait pas remplacer la quinine, de nouvelles recherches furent entreprises. L'introduction de la chaîne basique dialcoylaminoalcoyle dans le noyau acridine a conduit à la découverte de la *mépacrine* (Atebrine) par Kikuth et ses collaborateurs en 1932. Ceux-ci remplacèrent le noyau quinoléine de la pamaquine par l'acridine, un colorant jaune, dans l'espoir de rendre le produit moins toxique et de prolonger l'action du nouveau composé, qui était le meilleur de quelque 12 000 composés essayés par les savants allemands entre les deux guerres mondiales.

Bien que le noyau quinoléine de la pamaquine ait été élargi de manière à former l'acridine, la chaîne latérale aminoalcoylamine de la pamaquine s'est révélée indispensable à l'activité du produit; elle est située en position 9, en face de l'atome d'azote du noyau, comme dans la quinine. La présence d'un groupe méthoxyle et d'un atome de chlore a conféré au composé d'autres propriétés souhaitables. L'atome d'hydrogène pouvant occuper deux positions différentes dans la molécule, la mépacrine existe sous deux formes tautomères en équilibre dynamique.

Mépacrine

chloro-3 (diéthylamino-4 méthyl-1 butylamino)-9 méthoxy-7 acridine

De nombreux dérivés similaires de l'acridine (acroquine, amino-acrichine, azacrine) ont été mis au point au Royaume-Uni et en URSS mais ne se sont pas révélés supérieurs à la mépacrine. Pendant la Seconde Guerre mondiale, la mépacrine est devenue le principal produit de remplacement de la quinine. Si elle a été d'une utilité incontestable pendant les années 40, époque où l'on ne disposait pas de quinine, elle est aujourd'hui périmée et complètement remplacée par d'autres composés.

Amino-4 quinoléines

La présence du noyau quinoléine dans la structure de la quinine et de la mépacrine, ainsi que les propriétés thérapeutiques connues des amino-8 quinoléines, ont été à la base des nouvelles études sur les antipaludiques. Plusieurs composés furent étudiés par des savants allemands, en particulier par Schönhofer, et ceux qui possédaient la chaîne latérale basique dialcoylaminoalcoyle en position 4 se révélèrent prometteurs. Finalement, deux d'entre eux, la chloroquine (Resochin) et la sontoquine (Sontochin) furent retenus pour de nouveaux essais en Afrique du Nord, les Allemands donnant la préférence au deuxième parce qu'il était moins toxique. Une certaine quantité de ce médicament, ainsi que des données relatives aux travaux allemands, tombèrent aux mains des forces armées des Etats-Unis, grâce à la coopération de deux savants français, Décourt et Schneider. De nouvelles recherches furent alors entreprises aux Etats-Unis où ces composés et un certain nombre d'autres amino-4 quinoléines furent essayés sur des volontaires. La *chloroquine* (Aralen) se révéla la plus efficace et la moins toxique.

On trouvera ci-après la formule développée de la chloroquine :

Chloroquine

chloro-7 (diéthylamino-4' méthyl-1'butylamino)-4 quinoléine

La chloroquine contient la même chaîne alcoyle que la mépacrine, mais diffère de cette dernière en ceci qu'elle a un noyau quinoléine au lieu d'un noyau acridine et qu'elle n'a pas de radical méthoxyle. Tous les médicaments cliniquement utiles de cette série ont le substituant chlore en position 7, ce qui semble être en rapport avec leur action spécifique contre les plasmodiums.

L'*amodiaquine*, autre membre de ce groupe, a une formule développée dans laquelle la chaîne latérale alcoylaminée est remplacée par un radical aniline. Son mode d'action antipaludique est analogue à celui de la chloroquine, mais l'amodiaquine semble être légèrement plus active que la chloroquine sur les souches de *P. falciparum* résistant à ce médicament. L'amodiaquine-base est moins amère que ses sels, ce qui n'est pas sans intérêt en pédiatrie.

Amodiaquine

chloro-7 (diéthylaminométhyl-3 hydroxy-4 anilino)-4 quinoléine

Il existe largement plus de 200 dérivés de l'amino-4 quinoléine présentant des degrés variables d'activité antipaludique. Parmi ces dérivés, la sontoquine est moins toxique que la chloroquine, mais aussi moins active, tandis que l'hydroxychloroquine est d'une toxicité chronique plus faible; mais aucun, même la cycloquine, ne présente d'avantages notables par rapport à la chloroquine.

Une modification a été apportée à la chaîne latérale de la chloroquine par des chimistes français qui ont produit une série de bis-quinolylpipérazines dans le but de prolonger la durée de l'action schizontocide.

L'*amopyroquine*, analogue pyrrolidinique de l'amodiaquine, prise par voie buccale et parentérale, est efficace contre *P. falciparum* et *P. vivax* chez l'homme. Elle peut être utilisée à la place de l'amodiaquine en injection intramusculaire.

Amopyroquine

chloro-7 [hydroxy-4 (pyrrolidinyl-1 méthyl)-3 anilino]-4 quinoléine

Un composé du groupe des amino-4 benzo [*g*] quinoléines mis au point en URSS a donné des résultats prometteurs aux essais cliniques. Ce composé est connu sous le nom générique de *dabechin*.

L'apparition de souches de *P. falciparum* résistantes à la chloroquine a stimulé l'intérêt pour de nouveaux analogues des amino-4 quinoléines, et quelques données indiquent que de nouvelles amino-4 quinoléines sont efficaces contre les parasites du paludisme résistants à la chloroquine.

Biguanides

L'observation, faite par Diaz de León, que les sulfamides possédaient une certaine activité antipaludique a été à l'origine des recherches sur de

nouveaux antipaludiques menées en Grande-Bretagne pendant la Deuxième Guerre mondiale par Curd, Davey & Rose (1945). Les sulfamides dérivés de certaines pyrimidines atteignant une forte concentration sanguine, on a pensé pouvoir introduire ces composés dans d'autres structures chimiques. On a également supposé que l'activité de la mépacrine était due à la concurrence de celle-ci avec la riboflavine dans certains systèmes enzymatiques des plasmodiums. Le phénomène de résonance (molécule passant d'une configuration électronique à une autre de même structure spatiale) a été observé tant pour les pyrimidines que pour la mépacrine. Des dérivés de la pyrimidine portant les groupes dialcoylaminoalcoylamines (caractéristiques de la mépacrine et de la pamaquine) ont été élaborés et ont donné lieu à une longue et ingénieuse série de modifications, chaque nouveau composé faisant l'objet d'essais destinés à en évaluer l'action sur le plasmodium. Il est finalement apparu qu'un noyau pyrimidine fournissait, certes, un moyen commode d'évaluer toutes les relations possibles entre structure et activité, mais que la présence d'un cycle n'était pas indispensable; la molécule de biguanide fournissait les éléments structuraux autour desquels des médicaments actifs pouvaient être préparés. Des modifications ont été alors introduites dans les substituants arylés et les groupes alcoyles terminaux. Les composés 4430 et 4888, dans lesquels un noyau benzénique était lié à un simple groupe isopropylamine $-NH-CH\begin{smallmatrix} CH_3 \\ CH_3 \end{smallmatrix}$ par deux groupes amidine se sont révélés actifs.

C'est le composé 4888, ou *proguanil,* dans lequel une chaîne biguanide est fixée à l'une de ses extrémités à un noyau chlorophényle et à l'autre à un simple groupe alcoyle (isopropyle), qui s'est révélé le plus actif contre les plasmodiums.

Proguanil
(*p*-chlorophényl)-1-isopropyl-5-biguanide

$$Cl-C_6H_4-NH-\underset{NH}{\underset{\|}{C}}-NH-\underset{NH}{\underset{\|}{C}}-NH-CH\begin{smallmatrix} CH_3 \\ CH_3 \end{smallmatrix}$$

Ce composé, le (parachlorophényl)-1 isopropyl-5-biguanide, appelé proguanil ou chloroguanide (aux Etats-Unis), s'est révélé plus actif que la quinine contre le paludisme aviaire et peu toxique chez les animaux de laboratoire. Il semble agir en intervenant dans la division du noyau cellulaire au stade érythrocytaire par action inhibitrice sur la dihydrofolate réductase.

Le proguanil est l'un des nombreux plasmodicides d'une même série. L'analogue dichloro-3,4 sur le noyau benzénique donne le chlorproguanil, plus actif que le proguanil. L'analogue bromé du proguanil est aussi très actif, mais le chlorproguanil en particulier exerce une action plus durable en raison de son excrétion moins rapide. Un certain nombre d'autres composés (y compris le nitroguanil, apparenté à la guanylurée) ont été

préparés et ont fait preuve d'une certaine activité, mais sans présenter d'avantages sur le proguanil.

Chlorproguanil

(dichloro-3,4 phényl)-1-isopropyl-5-biguanide

Le proguanil exerce indirectement son action antiplasmodique par l'intermédiaire d'un métabolite produit par les tissus de l'hôte (diamino-2,4 parachlorophényl-1 dihydro-1,6 diméthyl-6,6 triazine-1,3,5). Chez l'homme, 60 % du composé initial est excrété dans l'urine, 30 % sous forme de triazine. Le chlorproguanil est lui aussi métabolisé en triazine.

Le métabolite biologiquement actif du proguanil est le *cycloguanil,* qui présente une analogie structurale frappante avec la pyriméthamine. L'intérêt du cycloguanil, métabolite dihydrotriazinique du proguanil, a été étudié par Thompson et ses collaborateurs (1965), qui ont mis au point une préparation injectable à action prolongée, composée du sel de l'acide pamoïque (embonate) du composé initial. L'action prolongée de ce composé retard est attribuable à la diffusion de sa fraction active (cycloguanil) à partir d'un dépôt au point d'injection. Il a été démontré que jusqu'à 50 % du médicament persiste pendant 2 semaines et que l'on peut encore en trouver de petites quantités pendant des mois. Cependant, l'absorption du médicament dépend de la dimension des particules de la préparation et de l'importance de la réaction locale qu'elle suscite.

Cycloguanil, embonate de

diamino-4,6 (chloro-4 phényl)-1 diméthyl-2,2 dihydro-1,2 s-triazine et acide méthylène-bis [hydroxy-3 naphtoïque-2]-4,4' (2:1)

Diaminopyrimidines

Au début des années 40, au moment où commençaient les recherches chimiothérapeutiques intensives menées aux Etats-Unis et au Royaume-Uni, les premiers principes directeurs concernant l'élaboration de dérivés synthétiques ont été formulés à partir de la sulfaméthazine, dérivé pyrimidinique ayant une certaine activité antipaludique. Certains hybrides de cette structure et de structures similaires à chaîne latérale dialcoylaminoalcoylaminée ont fait preuve d'une activité notable lors d'essais sur des plasmodiums aviaires. Aux Etats-Unis, Hitchings et ses collaborateurs (1952) ont décou-

vert un autre groupe actif de pyrimidines qui se révélèrent posséder un effet antagoniste prononcé à l'égard de l'acide folique (acide ptéroylglutamique) dans des cultures de *Lactobacillus casei.* L'étroite analogie structurale existant entre la diamino-2,4-*p*-chlorophénoxy-5 pyrimidine et les biguanides sous leur forme cyclique biologiquement active a entraîné la prolifération de composés apparentés, dont les plus actifs étaient ceux qui avaient un substituant phényl-5. La substitution d'un groupe alcoyle en position 6 de la pyrimidine a également eu pour résultat une augmentation de l'activité, et dans le cas des dérivés *p*-chlorophényl-5, on a obtenu un maximum d'efficacité antiplasmodique dans les essais sur l'animal avec le composé éthylé en position 6, qui a reçu le nom générique de *pyriméthamine.* La pyriméthamine et le métabolite actif du proguanil présentent une analogie structurale. Leur effet antiplasmodique est dû à l'inhibition de la dihydrofolate-réductase, enzyme indispensable à la synthèse du folate par le parasite, processus qui intervient aux premiers stades de la formation des acides nucléiques. A poids égal, la pyriméthamine s'est révélée de nombreuses fois plus active que le proguanil.

Pyriméthamine
diamino-2,4 *p*-chlorophényl-5
éthyl-6 pyrimidine

A la base de l'action sélective de la pyriméthamine se trouvent d'une part la liaison différentielle avec la dihydrofolate-réductase chez différentes espèces de plasmodiums et chez les mammifères hôtes, d'autre part l'extraordinaire sensibilité à cette action de la division du noyau du parasite au stade du développement des schizontes dans les érythrocytes et dans les tissus hépatiques. La pyriméthamine et le proguanil sont des plasmodistatiques (inhibiteurs de la croissance des plasmodiums) plutôt que des plasmodicides, laissant aux mécanismes de défense naturels le soin d'éliminer les parasites dont ils ont arrêté la croissance.

La mise au point de la pyriméthamine a été un exploit de la synthèse organique guidée par des considérations biochimiques et, comme l'ont souligné plusieurs auteurs, plus proche de « l'arme absolue » d'Ehrlich qu'aucun des autres antipaludiques. Plusieurs sels insolubles de la pyriméthamine ont été préparés dans le but d'obtenir une action prolongée. D'autres modifications chimiques de la structure diamino-2,4 benzyl-5 pyrimidine ont conduit à produire un dérivé triméthoxy-3,4,5 benzyl, connu sous le nom de *triméthoprime,* qui inhibe fortement la dihydrofolate réductase bactérienne tout en n'entraînant qu'une légère diminution de l'activité de l'enzyme mammalienne.

Triméthoprime
diamino-2,4 (triméthoxy-3,4,5 benzyl)-5 pyrimidine

CH₃O, CH₃O, CH₃O, CH₂, NH₂, N, N, NH₂

Le triméthoprime employé seul a une certaine activité contre diverses espèces et souches de plasmodiums humains, mais est moins efficace que la pyriméthamine. Des facteurs liés à l'hôte semblent jouer un rôle dans l'action de diverses associations de ce composé avec d'autres antipaludiques.

Sulfones et sulfamides

La découverte de l'action antibactérienne du sulfanilamide dans les années 30 et les succès spectaculaires remportés avec les sulfamides ont poussé à faire la synthèse et l'essai d'un très grand nombre de composés apparentés. La formule développée du sulfanilamide est la suivante :

NH_2

SO_2NH_2

Deux types de composés peuvent être dérivés par substitution du groupe amide (SO_2NH_2) ou du groupe amine (NH_2). Les sulfamides les plus actifs appartiennent au premier type, le groupe amide étant remplacé par un groupe ayant généralement un noyau hétérocyclique. Parmi les derniers composés de cette série figurent la sulfadiazine, la sulfadimidine et le sulfaméthizol. Plus récemment ont été mis au point d'autres composés de ce type qui sont étroitement liés aux protéines plasmatiques et sont très lentement excrétés, à savoir la sulfaméthoxypyridazine, le sulfalène, la sulfadiméthoxine et la sulfadoxine.

Les composés du second type, dans lesquels le groupe amine est masqué, doivent être activés dans l'organisme par élimination du groupe substituant, car le groupe amine libre est indispensable à l'action antibactérienne. Ces composés se décomposent dans l'intestin, libérant lentement la substance active.

L'action antiplasmodique des sulfamides a été signalée dès 1937 et de nombreux dérivés de ces composés ont été utilisés avec plus ou moins de succès contre le paludisme humain et, expérimentalement, contre l'infection chez les oiseaux, les rongeurs et les singes. En raison de la lenteur et de la brièveté de l'action de ces médicaments, ainsi que de la nécessité d'en administrer des doses élevées et potentiellement toxiques, on a renoncé à les

utiliser, des composés plus sûrs étant par ailleurs disponibles. L'apparition de la résistance aux amino-4 quinoléines chez *P. falciparum* dans les années 60 a cependant suscité un regain d'intérêt pour les sulfones et les sulfamides.

Certains auteurs ont signalé des cas de guérison clinique du paludisme chez des lépreux traités à la *dapsone* (diaminodiphénylsulfone, DDS), ce qui concordait avec la constatation que ce composé faisait preuve d'une très forte activité contre le paludisme expérimental chez les rongeurs. Des études cliniques préliminaires ont confirmé que la dapsone agissait, encore que lentement, sur les infections à falciparum. La dapsone ayant été utilisée avec quelque succès comme médicament de complément pour la prévention du paludisme chez les militaires stationnés en Asie du Sud-Est, on a mis au point plusieurs dérivés de ce composé afin d'essayer de ralentir son métabolisme et son excrétion.

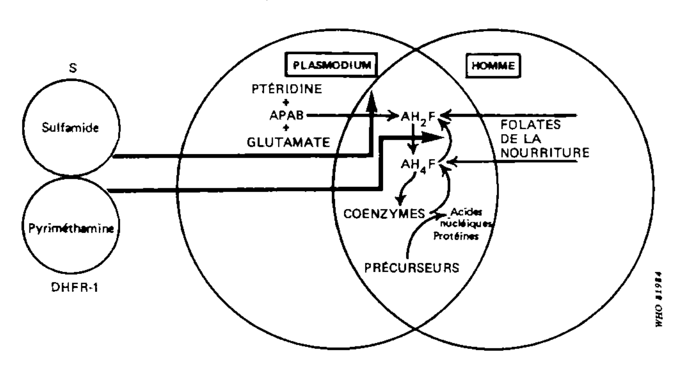
Si l'association des sulfamides et des antifoliques a été plus généralement acceptée, c'est non seulement à cause de son succès contre diverses infections bactériennes, mais aussi à la compréhension de son mode d'action. Dès les années 40, il a été avancé que les sulfamides sont en concurrence avec l'acide para-aminobenzoïque de structure similaire pour la même enzyme bactérienne. L'acide para-aminobenzoïque est incorporé dans l'acide folique qui joue le rôle de coenzyme; l'inhibition de la synthèse de l'acide folique par les sulfamides a été mise en évidence et l'enzyme en cause s'est révélée être la synthétase de l'acide tétrahydroptéroïque. A partir des précurseurs (que perturbent les sulfamides) les bactéries et les plasmodiums construisent le tétrahydrofolate, que toutes les cellules utilisent comme cofacteur dans la formation des précurseurs des purines, nécessaires à la synthèse des acides nucléiques. Au cours du processus, le tétrahydrofolate est oxydé en dihydrofolate et doit être régénéré par réduction. Ce processus est déclenché par la dihydrofolate-réductase. L'inhibition de cette enzyme est une propriété générale des diamino-2,4 pyrimidines qui font preuve d'une grande sélectivité, puisque la quantité requise pour influer sur le métabolisme des parasites du paludisme (ou d'autres micro-organismes) est plusieurs milliers de fois inférieure à celle qui agit sur les enzymes mammaliennes. Les deux composés actifs combinés agissent séquentiellement sur la même voie métabolique du parasite et cette action synergique est bien plus grande que la somme de celles des deux médicaments (potentialisation).

La figure 5 montre graphiquement la différence entre le métabolisme de l'acide folique chez le parasite et chez l'homme et indique les points où agissent les sulfamides et des antagonistes de l'acide folique tels que la pyriméthamine ou le triméthoprime [1].

---

[1] La suggestion de donner à la combinaison de sulfones ou de sulfamides et d'antifoliques (tels que la pyriméthamine ou le triméthoprime) le nom générique de sulfantifolate (ou sulfantifol) a rencontré un premier accueil favorable et pourrait être plus généralement acceptée.

Fig. 5. Représentation graphique de l'action potentialisante des sulfamides et des inhibiteurs de la dihydrofolate réductase sur les parasites du paludisme [1]



[1] D'après Hitchings, G. H. (1978) In : Wood, C., ed., *Tropical medicine : from romance to reality*, Londres, Academic Press; New York, Grune and Stratton.

Les sulfamides qui présentent le plus d'intérêt pour la lutte contre le paludisme sont les composés à action prolongée dont la demi-vie dans le sang se situe entre 60 et 200 heures, comme la *sulfadiazine*, la *sulfadiméthoxine*, la *sulfaméthoxypyridazine*, la *sulfadoxine* et le *sulfalène*. L'intérêt de ces médicaments tient au fait qu'il n'est pas nécessaire de les administrer à intervalles rapprochés.

Sulfadiazine
sulfanylamido-2 pyrimidine

Sulfadiméthoxine
diméthoxy-2,4
sulfanilamido-5 pyrimidine

Sulfaméthoxypyridazine
méthoxy-6 sulfanilamido-3
pyridazine

Sulfadoxine
(amino-4 benzène sulfonyl)-6
diméthoxy-4,5 pyrimidine

Sulfalène
[amino-4 benzène sulfonyl]-2
méthoxy-3 pyrazine

La série des sulfones est représentée par la diamino-4,4' diphénylsulfone (dapsone, DDS) dont la formule développée est la suivante :

Dapsone
diamino-4,4' diphénylsulfone

$NH_2-C_6H_4-SO_2-C_6H_4-NH_2$

Plusieurs dérivés de la dapsone ont été mis au point récemment, mais rien ne permet de penser qu'ils présentent une supériorité appréciable par rapport à la dapsone. Cependant, la diformyldapsone (diformyl-diaminodiphénylsulfone, DFD) et l'acédapsone injectable [sulfonyl-4,4' bis (acétanilide)] (DADDS), qui présente une certaine activité-retard, semblent prometteuses.

L'absorption, la distribution et l'excrétion des sulfamides et des sulfones varient grandement en fonction de la structure de chaque composé et de sa solubilité. Administrés par voie orale, la plupart des sulfamides sont assez rapidement absorbés, la concentration sanguine maximale étant atteinte en l'espace de 4 à 5 heures. La mesure dans laquelle certains sulfamides sont liés aux protéines plasmatiques (par exemple, les sulfamides à action prolongée, tels que la sulfadoxine ou le sulfalène) joue un rôle important dans leur distribution ultérieure. Les médicaments sont éliminés de trois façons : par acétylation dans le foie, par oxydation dans l'organisme et, tels quels, par excrétion. La principale voie d'excrétion est la voie rénale. Il faut bien plus de 72 heures pour éliminer une dose unique des composés à action prolongée, ce qui explique les sérieux effets indésirables qui peuvent se produire lorsque ces composés sont administrés à forte dose ou plus fréquemment que nécessaire.

Les résultats du traitement expérimental du paludisme humain transmis à des singes nyctipithèques ont montré que, si l'on administre en association la sulfadiazine et la pyriméthamine, l'action de la pyriméthamine se trouve renforcée de 32 fois et celle de la sulfadiazine de 50 à 100 fois lorsque l'infection est due à des souches ne présentant de résistance à aucun des deux médicaments. En revanche, l'effet de cette même association sur les souches résistantes à la pyriméthamine a été souvent décevant. Il est probable que cela peut se produire dans des cas de paludisme à falciparum chez l'homme lorsque la souche infectante est fortement résistante aux antifoliques, ce qui est conforme à la constatation que les sulfamides et les sulfones employés seuls ont une assez faible action schizontocide contre *P. falciparum*.

A l'heure actuelle, l'association de sulfamides à action prolongée avec des antifoliques tels que la pyriméthamine est largement utilisée contre le paludisme à falciparum résistant aux amino-4 quinoléines. Le mode d'administration de ces associations médicamenteuses est exposé en détail dans les chapitres 6 et 7.

Autres composés, y compris les antibiotiques

Un grand nombre de composés ont été mis au point et étudiés quant à leur action antipaludique. Ils vont de la fébrifugine, isolée à partir des

racines réduites en poudre de *Dichroa febrifuga* et de son dérivé synthétique chloro-5 racémique aux antibiotiques et aux antimétabolites (actinomycine, cycloleucine, mitomycine, etc.) en passant par plusieurs guanidines, ptéridines, quinazolines, triazines, naphtoquinones, amidinurées, pyridines, pyrocatéchols et substances organo-métalliques (composés arsenicaux, dérivés bismuthés). Peu d'entre eux ont été menés au-delà de l'essai expérimental sur le paludisme animal et moins encore ont été largement utilisés sur l'homme. Cependant, plusieurs antipaludiques très prometteurs ont émergé des diverses recherches et plus particulièrement du programme scientifique de grande envergure exécuté ces dix dernières années par l'Army Research and Development Command des Etats-Unis. Ces progrès de la chimiothérapie du paludisme sont décrits plus en détail au chapitre 4.

La situation actuelle en ce qui concerne l'emploi des antibiotiques pour le traitement du paludisme est brièvement passée en revue ci-après.

Antibiotiques

Depuis la découverte de la pénicilline par Fleming en 1928, et son isolement sous forme cristalline par Chain & Florey (résultats publiés en 1941), plusieurs centaines d'antibiotiques ont été isolés, purifiés et synthétisés. Parmi eux figurent les tétracyclines, famille d'antibiotiques étroitement apparentés, dont le premier a été obtenu à partir de *Streptomyces aureofaciens*. Vingt ans plus tard, le groupe des tétracyclines continue à s'enrichir de nouveaux composés.

La classification des antibiotiques est complexe et controversée. Les modes d'action de ces substances sont très spécifiques, trois grands mécanismes entrant en jeu : inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne, accroissement de la perméabilité des membranes cytoplasmiques et perturbation de la synthèse intracellulaire des protéines ou des acides nucléiques. Il existe une certaine corrélation entre le mode d'action des antibiotiques et leur spectre général d'activité.

Dès 1952, Coatney & Greenberg avaient établi une liste de 31 antibiotiques, parmi lesquels les tétracyclines, le chloramphénicol, la gliotoxine, la fumigacine, la tyrothricine et quelques autres faisaient preuve d'une certaine activité antipaludique. Les deux premiers antibiotiques de cette liste exerçaient une action thérapeutique lente sur le paludisme humain et une action étioprophylactique partielle sur le paludisme aviaire. La prodigiosine et la rifampicine ont également fait l'objet d'essais.

La *lincomycine*, antibiotique isolé d'un *Streptomyces* du sol, ne ressemble à aucun des autres grands composés de ce groupe; un certain nombre de dérivés synthétiques de la lincomycine, dont la clindamycine, ont été mis au point et sont largement utilisés pour le traitement de diverses infections bactériennes. De l'avis général des observateurs expérimentés, seul le groupe des tétracyclines et celui des lincomycines ont une action antiplasmodique appréciable. L'intérêt pour les composés du groupe des lincomycines a été stimulé par la mise en évidence de leur activité contre les

Lincomycine

infections provoquées par des souches de *P. berghei* résistantes à la chloroquine ou à la dapsone. D'autres études sur les infections à *P. cynomolgi* induites chez le singe rhésus par des sporozoïtes ou par la transfusion de sang infecté ont montré que la clindamycine était assez efficace contre les schizontes tissulaires précoces et tardifs, assurant ainsi un effet préventif ou la guérison radicale chez une forte proportion des animaux infectés. Ce composé et un autre dérivé de la lincomycine chlorée ont pu à des doses bien tolérées guérir des infections induites par des trophozoïtes, et les deux composés se sont révélés également efficaces contre des souches sensibles à la pyriméthamine. Certains des nouveaux composés se sont d'autre part révélés efficaces contre des infections provoquées chez les nyctipithèques par une souche hautement résistante de *P. falciparum.*

Les tétracyclines ont un large spectre d'activité contre de nombreuses espèces bactériennes, les mycoplasmes, les rickettsies et les chlamydiae, mais un nombre croissant de micro-organismes présentent une résistance acquise à ces antibiotiques.

On a signalé que les tétracyclines, généralement utilisées en association avec la quinine, assuraient la guérison clinique du paludisme humain et il a été prouvé qu'elles présentaient de l'intérêt comme médicaments de complément pour le traitement radical des infections à *P. falciparum* résistant à la chloroquine. Un autre antibiotique, la *clindamycine,* seule ou associée à la quinine, a été utilisé en Thaïlande avec d'assez bons résultats pour le traitement du paludisme à falciparum chloroquinorésistant, mais non sans effets indésirables sur l'appareil digestif. C'est sans doute l'un des antibiotiques ayant la plus forte action antiplasmodique, mais sa toxicité limite son utilité comme antipaludique.

Considérations pharmacologiques générales

En règle générale, l'action chimiothérapique d'un médicament dépend de la présence d'une concentration adéquate de celui-ci dans les liquides circulant à travers les tissus et de la sensibilité des micro-organismes cibles à son égard. La concentration atteinte par le médicament au point de

contact avec les micro-organismes sur lesquels il agit dépend à son tour de son absorption, de sa distribution et de son élimination dans l'organisme.

Un médicament peut devoir traverser de nombreuses membranes cellulaires avant d'atteindre son point d'action dans l'organisme. Le tube digestif, les tubules rénaux, les sinusoïdes du foie et le cerveau sont entourés de membranes contrôlant l'absorption des substances par ces organes; les membranes cellulaires sont essentiellement composées d'une double couche de molécules lipidiques orientées reposant entre deux couches polypeptidiques. Les médicaments et les nutriments les traversent grâce à divers mécanismes de transport tels que la diffusion à travers la phase lipidique, la filtration par les pores et le transport actif par des porteurs ionisés.

L'absorption gastro-intestinale dépend du fonctionnement de l'appareil digestif qui peut lui-même être influencé par des facteurs tels que la fièvre. Le taux d'absorption d'une substance injectée varie selon la nature du médicament, sa solubilité et les caractéristiques physiques de la préparation. La distribution du médicament dans l'organisme est fonction non seulement du type de composé, mais aussi des fonctions spécifiques des organes internes. De nombreux médicaments sont liés aux protéines plasmatiques, en particulier à la fraction albumine; cette liaison est réversible et il y a un équilibre dynamique entre la forme liée et la forme libre du composé. Le médicament lié peut être considéré comme une réserve puisque seule la forme libre est active, ce qui est d'une grande importance pratique pour l'utilisation de certains sulfamides.

Il est évident que pour traiter efficacement un accès aigu de paludisme, il faut obtenir une concentration plasmatique suffisante pour agir sur le parasite dans les hématies. La concentration du médicament dans ces cellules peut être beaucoup plus forte que la concentration plasmatique.

L'élimination des médicaments s'effectue de deux façons : certains médicaments sont excrétés sans avoir subi de modification, mais la plupart sont d'abord métabolisés; certains composés sont toutefois inaltérés et fixés par des tissus spécifiques. Si pour le métabolisme des médicaments l'organe le plus important est le foie, pour l'excrétion c'est le rein. Les modifications biochimiques subies par les médicaments dans l'organisme peuvent entraîner une activation ou une inactivation pharmacologique. L'inactivation est le résultat de phénomènes d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse, et la vitesse d'inactivation est d'une grande importance pour la durée d'action. Les médicaments peuvent aussi être inactivés par des réactions de conjugaison, phénomènes métaboliques faisant intervenir l'adénosine triphosphate, l'acide glucuronique, l'acétylation etc. Les médicaments peuvent également être transformés en composés actifs : ainsi le proguanil est transformé par oxydation en un métabolite ayant une action antiplasmodique. De nombreux médicaments sont métabolisés par des enzymes situées dans les microsomes des cellules hépatiques. La vitesse d'élimination des médicaments varie énormément, elle va de moins d'une heure à plus d'une semaine; la plupart d'entre eux sont éliminés de façon exponentielle, de sorte que lorsqu'une dose unique d'un médicament est administrée, la

quantité éliminée par unité de temps est une fraction constante de la quantité encore présente. Cela veut dire que, dans la pratique, il est impossible d'obtenir une action prolongée en administrant une dose massive d'un médicament qui est rapidement excrété. Pour obtenir une action prolongée avec un tel médicament, il faut en ralentir l'absorption ou en administrer des doses à intervalles rapprochés (comme dans le traitement du paludisme aigu par la quinine, qui est administrée toutes les 6-8 heures). Il y a accumulation lorsque la quantité de médicament ingérée est supérieure à la quantité éliminée par l'organisme. Si un médicament éliminé de manière exponentielle est administré à intervalles réguliers et si une fraction constante du médicament présent dans l'organisme est éliminée dans les intervalles, il est facile de calculer l'accumulation. Certains agents thérapeutiques sont particulièrement aptes à s'accumuler lentement dans certains tissus; il en est ainsi pour la chloroquine, dont l'accumulation dans l'œil provoque une rétinopathie et peut avoir des effets secondaires dans d'autres tissus, cutanés par exemple (voir page 74).

Les grandes variations qui caractérisent le devenir des médicaments dans l'organisme humain expliquent celles de la fréquence d'administration. Avec la plupart des médicaments qui ont une forte action thérapeutique, il est nécessaire d'obtenir, aussi rapidement que possible, une concentration sanguine efficace et de la maintenir pendant un laps de temps suffisant. Pour y parvenir, on administre d'abord une « dose de charge » puis des doses d'entretien réduites. L'injection intraveineuse est souvent le seul moyen d'obtenir une action rapide et intensive; lorsqu'on désire une action régulière et plus prolongée, c'est la voie intramusculaire qui convient, à condition que le médicament soit bien toléré au point d'injection. Lorsque c'est une concentration uniforme du médicament dans les liquides que l'on veut obtenir, la voie orale est encore préférable, mais il faut alors tenir compte de la variation de la biodisponibilité de la substance active selon la formulation du produit. Ainsi, par exemple, des comprimés de quinine enrobés de sucre pour en masquer l'amertume risquent de durcir au bout d'un certain temps de stockage et de n'être alors qu'absorbés partiellement dans l'appareil digestif. Le même risque existe pour certaines formulations pédiatriques d'autres composés antipaludiques.

Il est extrêmement important du point de vue clinique de connaître la vitesse avec laquelle les médicaments sont métabolisés et les facteurs qui influent sur ce processus. La demi-vie d'un médicament se définit comme le temps au bout duquel la concentration plasmatique a diminué de moitié. C'est elle qui détermine la durée de l'action du médicament, et partant, l'intervalle optimal d'administration. La réponse à de nombreux médicaments est étroitement liée à leur concentration plasmatique et l'on peut grandement réduire les variations individuelles de la réponse aux doses standard en ajustant la posologie à chaque cas particulier.

De nombreux facteurs influent sur le métabolisme des médicaments, notamment la constitution génétique, l'âge, l'état nutritionnel, les traitements antérieurs ou simultanés avec d'autres médicaments et des états

pathologiques tels que l'alcoolisme, les maladies du foie et de la thyroïde, et les insuffisances cardiaques.

Expression des doses et prescription en pédiatrie

Les doses des médicaments antipaludiques sont généralement exprimées en fractions de gramme (g) ou en milligrammes (mg), de même que le dosage des comprimés ou d'autres formes pharmaceutiques, telles que les préparations injectables. Tous les antipaludiques d'usage courant sont des bases organiques qui donnent des sels avec divers acides. A part quelques composés (pyriméthamine, amodiaquine base), les antipaludiques sont employés sous forme de sels car le constituant acide leur confère plusieurs propriétés utiles (capacité de cristalliser, stabilité et solubilité) que les bases libres ne présentent pas normalement. Comme le constituant basique est seul à avoir une action thérapeutique et comme il existe des différences dans la proportion de base que contiennent différents sels, il est préférable d'exprimer les doses en poids de base. La plupart des fabricants indiquent soit la teneur en base de leurs antipaludiques, soit la teneur en base et la teneur en sel. La quinine, toutefois, est couramment prescrite en poids de sel quand bien même 1 g de chlorhydrate ou de bichlorhydrate contient 82 % de base active alors que la même quantité de bisulfate n'en contient que 59 %.

La posologie généralement acceptée pour les médicaments anciens est le résultat de l'expérience clinique; les médicaments plus récents ont fait l'objet d'études systématiques dans le cadre d'essais cliniques et thérapeutiques. Les pharmacopées nationales présentent des différences à cet égard : la pharmacopée britannique donne un éventail de doses alors que celle des Etats-Unis indique en plus la dose usuelle. Ces doses sont calculées pour les adultes, sur la base d'un poids de 65 à 70 kg, mais les réactions aux médicaments varient d'un individu à l'autre, ce qu'il ne faut jamais perdre de vue surtout dans le cas des individus de poids très fort ou très faible et en cas d'atteinte grave. Les sujets âgés métabolisant moins bien les médicaments, il est préférable de leur donner des doses légèrement plus faibles. Lorsqu'il faut adapter la posologie au malade, par exemple pour les enfants et les personnes âgées, c'est la surface corporelle qui constitue la meilleure base de calcul. Pour les nourrissons il n'existe pas de formule rigoureuse car chez eux le métabolisme et l'excrétion ne sont pas pleinement développés. On utilise souvent pour calculer les posologies destinées aux enfants différentes formules, dont la plus connue est celle de Young :

$$\text{Dose pour enfant} = \text{dose pour adulte} \times \frac{\text{âge de l'enfant en années}}{\text{âge de l'enfant en années} + 12}$$

Aucune des formules de calcul des posologies en pédiatrie n'est tout à fait satisfaisante, car toutes supposent que certaines mesures au moins — âge de l'enfant, poids, surface corporelle — peuvent être appréciées avec suffisamment d'exactitude. Or l'âge est souvent matière à controverse, le

poids peut être faussé par un état œdémateux ou athrepsique, et le calcul en fonction de la surface corporelle est trop compliqué pour l'usage courant. Le meilleur compromis consiste à adopter la méthode du pourcentage que préconisent les pédiatres expérimentés (voir le tableau 2).

TABLEAU 2. PRESCRIPTIONS EN PÉDIATRIE : POURCENTAGE DE LA DOSE POUR ADULTE SELON LE POIDS DE L'ENFANT

Poids de l'enfant en kg [1]	Pourcentage de la dose pour adulte (en supposant que le poids de l'adulte soit de 65 kg)
4,5	15,0
10,0	25,0
15,0	33,3
23,0	50,0
30,0-40,0	75,0
45,0-65,0	100,0

[1] Poids médians approximatifs correspondant à peu près aux groupes d'âge suivants : 1-6 mois, 6-12 mois, 2-4 ans, 4-7 ans, 7-11 ans, et 11-16 ans.

Une autre méthode rapide de calcul approximatif de la posologie pour les enfants se fonde sur des proportions de la dose adulte qui sont fonction de l'âge, à savoir :

Age de l'enfant	*Proportion de la dose pour adulte*
Jusqu'à 2 ans	1/8 à 1/4
De 2 à 6 ans	1/4 à 1/2
De 6 à 12 ans	1/2 à 3/4
Plus de 12 ans	3/4 à 1

Il est impossible en pédiatrie d'arriver à une précision absolue dans la pratique générale. Il faut une posologie à la limite supérieure de la marge de variation pour un enfant œdémateux ou très gras et à la limite inférieure pour un enfant dénutri. S'il n'y a pas de signes de pathologie hépatique ou rénale, on peut arrondir au chiffre supérieur, mais il est toujours souhaitable de voir si les résultats du calcul concordent avec les indications du fabricant. Chez les enfants gravement atteints, l'absorption gastro-intestinale peut être beaucoup plus lente que la normale et des vomissements risquent de réduire la dose effectivement absorbée. L'administration par voie parentérale permet de surmonter cette difficulté à condition que la posologie soit correcte. Toutefois, l'injection tant intraveineuse qu'intramusculaire de certains antipaludiques peut présenter certains dangers chez les enfants; il est prudent de n'administrer d'abord que la moitié de la dose prévue et de donner l'autre moitié 1 à 2 heures plus tard. Les injections intraveineuses doivent être faites très lentement et la perfusion intraveineuse en soluté physiologique glucosé est presque toujours préférable.

Nomenclature des antipaludiques et surveillance de leurs effets indésirables

La plupart des antipaludiques sont connus sous plusieurs dénominations, d'où une certaine confusion. Les nouveaux médicaments, s'ils sont jugés appropriés pour l'usage courant, sont mis sur le marché sous un nom de marque, qui est une appellation commerciale déposée. Lorsqu'un nouveau médicament se vend bien, des concurrents mettent généralement au point d'autres méthodes de production qui leur permettent d'éluder les restrictions qu'imposent les brevets, et tôt ou tard le nouveau composé est mis en vente sous divers noms commerciaux. De plus, il peut aussi y avoir production d'une série de nouveaux composés qui ont une action médicinale analogue à celle du premier mais qui en diffèrent dans une certaine mesure par leur constitution chimique. Ils sont mis sur le marché sous différentes appellations déposées, ce qui ajoute à la confusion dans la nomenclature des nouveaux médicaments.

Lorsqu'il apparaît qu'un nouveau médicament peut avoir des indications, une appellation approuvée lui est donnée. Les appellations approuvées sont des dénominations communes formées ou choisies par une commission nationale de la pharmacopée ou un organisme analogue. L'appellation approuvée, qui est d'ordinaire une contraction du nom chimique complet, est difficile à retenir et à écrire. C'est donc pour des raisons de commodité autant que pour des raisons commerciales que le médicament est mis en vente sous son nom de marque, ce qui fait qu'il est difficile de faire entrer dans l'usage général une appellation approuvée quand bien même le médicament vendu sous cette appellation approuvée est moins cher.

Dans certaines conditions, qui équivalent à une reconnaissance officielle de leur utilité pratique (laquelle n'est pas nécessairement supérieure à celle d'autres composés), les nouveaux médicaments sont admis à figurer dans une pharmacopée nationale et dans la Pharmacopée internationale. On leur donne alors une dénomination commune, qui fait l'objet d'une acceptation officielle. Tous les composés sont naturellement définis par leur propre nom chimique, qui exprime leur structure chimique fondamentale. Les séries de médicaments sont souvent désignées par le nom de leur groupe chimique générique (amino-4 quinoléines, par exemple).

Un même médicament peut être connu dans différents pays sous diverses dénominations communes en plus de divers noms de marque. Par exemple, le médicament généralement appelé « proguanil » était connu initialement sous le numéro de code M4888; lancé sur le marché sous le nom commercial de Paludrine, marque déposée de la firme pharmaceutique qui le fabrique, il figure maintenant dans la pharmacopée britannique sous l'appellation « proguanil », que n'importe qui peut utiliser. Ce nom a été par la suite accepté comme dénomination commune internationale (DCI) et est désormais le nom officiel du composé. Toutefois, la dénomination commune du proguanil est chlorguanide aux Etats-Unis et bigumal en URSS, et il existe au moins une douzaine de noms de marque différents pour ce composé.

Les noms de marque s'écrivent généralement avec une majuscule (par exemple : Paludrine). Aux Etats-Unis, le signe ® indique qu'il s'agit d'une marque déposée. Les dénominations communes s'écrivent avec une minuscule (par exemple : proguanil).

La sélection des dénominations communes internationales (DCI) pour les substances pharmaceutiques est coordonnée par l'OMS depuis 1949. Des propositions de DCI recommandées sont périodiquement soumises à l'OMS, et sont adoptées ou non, selon des principes bien établis.

Il convient d'utiliser pour les antipaludiques les dénominations communes internationales de préférence à toute autre appellation, sauf si l'on veut désigner spécifiquement le produit d'un fabricant déterminé. Selon les directives générales qui régissent la formation des dénominations communes, on utilise les suffixes suivants : « ine » pour les alcaloïdes et pour les bases organiques, « quine » (en russe « hin ») pour les médicaments contenant un noyau quinoléine, et « crine » pour les dérivés de l'acridine.[1]

Pharmacovigilance

Le lancement de nouveaux médicaments pose aujourd'hui un certain nombre de problèmes en raison de l'intervention croissante des gouvernements ayant pour but déclaré de protéger les intérêts des usagers en réduisant le coût parfois élevé des composés, leur multiplication souvent excessive et les risques de réactions indésirables que comporte leur utilisation.

Un certain nombre de pays avancés ont maintenant adopté différentes méthodes pour déceler les éventuelles réactions indésirables des médicaments nouveaux et tous les grands laboratoires pharmaceutiques ont maintenant institué une « surveillance après commercialisation ». D'autre part, l'OMS a proposé en 1971 un système de pharmacovigilance internationale. Le principal objet de ces systèmes de surveillance est de réduire le laps de temps qui s'écoule entre l'introduction d'un nouveau médicament dans la pratique médicale générale et le moment où l'on décèle une réaction fâcheuse que n'avaient pas permis de prévoir les essais cliniques préliminaires, nécessairement limités à un nombre relativement faible de sujets.

Les effets indésirables des antipaludiques sont relativement peu nombreux mais certains d'entre eux — action hémolytique de la primaquine ou des sulfones sur les sujets présentant un déficit en G6PD, par exemple — peuvent être plus fréquents dans certaines parties du monde. Les problèmes que pose l'administration prolongée de médicaments prophylactiques ont récemment reçu une plus grande attention. On trouvera au chapitre 6 une revue détaillée des effets indésirables des antipaludiques.

---

[1] OMS, Série de Rapports techniques, N° 581, 1975 (*Dénominations communes pour les Substances pharmaceutiques*, Vingtième rapport du Comité OMS d'experts).

Au cours des dix dernières années, le nombre des produits pharmaceutiques mis sur le marché a considérablement augmenté, d'où une pléthore de médicaments similaires, sinon identiques, vendus sous une déroutante multiplicité de noms de marques, ce qui rend difficile le choix de la médication appropriée. Il est clair que si l'on veut tirer parti au mieux des moyens financiers limités dont disposent les pays en développement, où les maladies transmissibles sont particulièrement répandues, il faut y réduire le nombre des médicaments analogues qui y sont mis en vente sous des appellations différentes. L'OMS a récemment proposé d'établir une liste de médicaments essentiels, mais la décision d'accepter cette liste dépend entièrement des pays concernés.

CHAPITRE 3

PHARMACOLOGIE DES COMPOSÉS D'USAGE COURANT

Composés antipaludiques [1]

Quinine

Structure

Quinine
(vinyl-1 quinuclidyl-2)
(méthoxy-6 quinolyl-4) carbinol

CH_3O — HO—CH — CH_2 — CH_2 — N — CH=CH_2 — N

Spectre d'activité contre le paludisme humain

1) Sporozoïtes :
2) Formes exoérythrocytaires primaires :
} inactive; la quinine ne convient donc pas pour l'*étioprophylaxie*

3) Formes érythrocytaires asexuées : la quinine est un schizontocide sanguin hautement actif contre toutes les formes du paludisme humain, et par conséquent un médicament propre à assurer la guérison clinique. Son administration prolongée permet souvent la *guérison radicale* du paludisme à falciparum, mais rarement de l'infection à vivax. Pour la *clinoprophylaxie* et la *guérison par prophylaxie clinique,* la quinine est moins efficace que la mépacrine ou les amino-4 quinoléines.

4) Gamétocytes : la quinine a une certaine efficacité contre les gamétocytes immatures, mais non contre les gamétocytes matures dans le paludisme à *P. falciparum.* C'est un gamétocytocide efficace contre le paludisme à *P. vivax,* à *P. ovale* et contre la fièvre quarte; la quinine est peu efficace en tant que *prophylactique gamétocytocide* d'usage général.

---

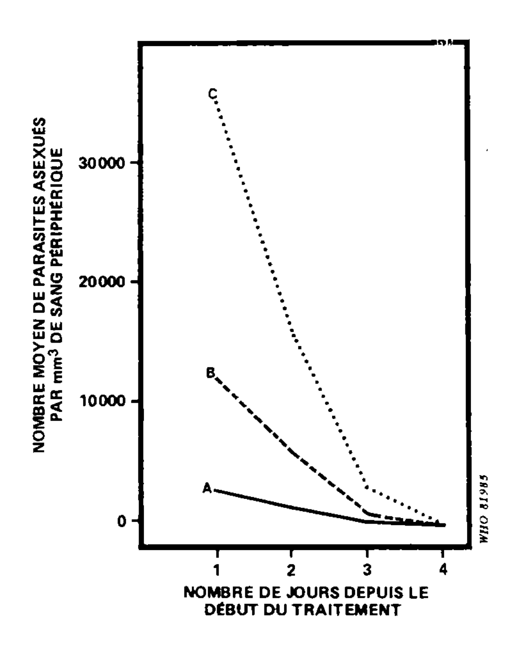
[1] Le chapitre 6 traite des posologies, voies d'administration et effets indésirables de ces composés. L'annexe 2 donne une liste de synonymes, l'annexe 3 des renseignements complémentaires sur les formes pharmaceutiques et l'annexe 4 des indications sur les épreuves de recherche d'antipaludiques dans les liquides biologiques.

5) Formes exoérythrocytaires latentes : inactive. La quinine utilisée seule ne peut donc assurer la *guérison radicale* du paludisme à vivax, mais, associée aux amino-8 quinoléines, elle permet d'obtenir un taux de guérison élevé.

6) Paludisme en général : la valeur de la quinine dans le traitement du paludisme est attestée par une longue expérience. Toutefois, en raison de sa toxicité relative aux doses thérapeutiques, elle a été remplacée par les amino-4 quinoléines pour le traitement radical des infections à malariae et à falciparum dans les régions où le parasite est encore sensible à la chloroquine. La quinine a également été remplacée par les amino-4 quinoléines pour le traitement du paludisme aigu à vivax ou à ovale, bien qu'aucun de ces deux médicaments ne puisse amener une guérison radicale faute d'activité contre les formes exoérythrocytaires secondaires.

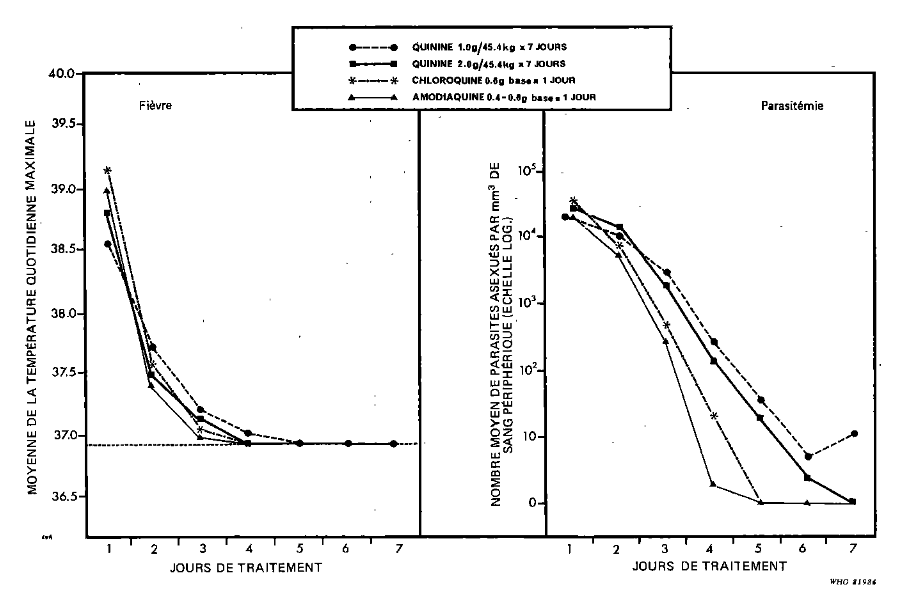
Régulière dans son action contre les schizontes sanguins, la quinine peut être utilisée en confiance pour atténuer les symptômes en cas de paludisme aigu (Fig. 6 et 7).

Fig. 6. Dans les cas d'infection aiguë, effet sur les formes asexuées des parasites du bichlorhydrate de quinine administré à raison de 1,0 à 2,0 g par 45 kg de poids corporel



A = *P. malariae* 32; B = *P. vivax* 293; C = *P. falciparum* 645 cas
Renseignements provenant de la Malaria Research Division, Institute for Medical Research, Malaisie, 1946-1947

Fig. 7. Effets de la quinine, de la chloroquine et de l'amodiaquine sur la fièvre et la parasitémie dans des cas de paludisme aigu à falciparum pour lesquels la numération parasitaire avait donné un chiffre inférieur à 100 000 par mm³ avant le traitement[1]



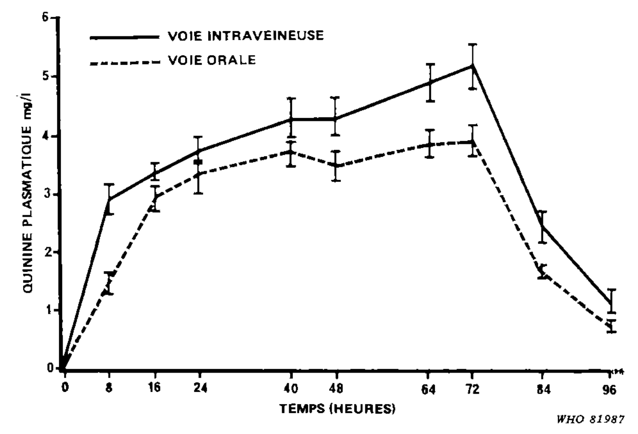
[1] D'après Wilson, T. & Edeson, J.F.B. (1958), *Medical journal of Malaya*, **12** : 472

Certains spécialistes estiment encore que la quinine ne le cède à aucun des nouveaux produits synthétiques pour le traitement immédiat d'une infection sévère à falciparum. Ce point de vue est particulièrement acceptable dans les zones où la sensibilité du paludisme à falciparum aux amino-4 quinoléines a diminué. Comme la plupart des souches de *P. falciparum* résistantes à la chloroquine restent sensibles à la quinine, celle-ci est considérée maintenant comme un médicament de choix pour le traitement des atteintes aiguës de paludisme dans ces régions (chapitre 6).

Pharmacocinétique

La quinine passe dans l'estomac sans subir de modifications, puis elle est rapidement et presque complètement absorbée au niveau de l'intestin supérieur et elle passe dans la circulation sanguine à l'état de base. Alors que la concentration plasmatique dépend de la voie d'administration, le médicament apparaît dans les urines en l'espace d'une heure ou moins, qu'il ait été administré par voie buccale, par voie intramusculaire ou par voie intraveineuse. La quinine est rapidement métabolisée par les tissus ou excrétée telle quelle dans les urines et il en reste peu dans l'organisme 48 heures après l'administration de la dernière dose, sa demi-vie étant de

Fig. 8. Comparaison des concentrations plasmatiques moyennes de quinine chez des volontaires bien portants dont 22 avaient reçu du dichlorhydrate de quinine par voie buccale (1,62 g de base par jour pendant 3 jours en 3 doses fractionnées) et 11 par perfusion intraveineuse pendant 72 heures (0,49 g de base dans 500 ml de NaCl à 9 g/l par 8 heures, soit au total 1,47 g par 24 heures)[1]



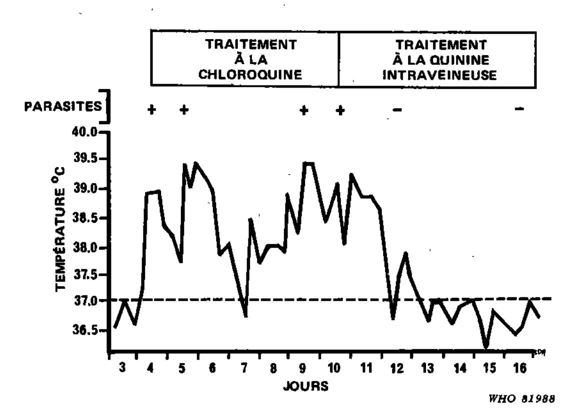
[1] Chez les sujets ayant reçu le médicament par voie intraveineuse, les concentrations étaient sensiblement plus élevées 48, 64 et 72 heures après le début du traitement
(Barres verticales = moyenne ± E.T.)
D'après : Hall, A. P. et al. (1973) *Clinical pharmacology and therapeutics*, **27** : 66

10 heures environ. Le médicament atteint sa concentration maximale dans le plasma de une à trois heures après ingestion d'une dose unique, sa concentration dans les globules rouges étant de l'ordre du cinquième environ de sa concentration plasmatique. Une concentration plasmatique moyenne de 2-5 mg/l est probablement nécessaire pour réduire la parasitémie dans le paludisme aigu à vivax, et il faut qu'elle atteigne 5 mg/l pour éliminer de la circulation sanguine les formes asexuées des parasites (Fig. 8); des concentrations inférieures à 2 mg/l se montrent peu efficaces. Des concentrations un peu plus fortes sont habituellement nécessaires pour les infections à falciparum. Pour ces deux espèces, la concentration plasmatique efficace peut dépendre de la souche de parasite (Fig. 9).

Tolérance et toxicité

La quinine a des effets secondaires caractéristiques. Vertiges, bourdonnements d'oreille, tremblements et troubles visuels peuvent apparaître au cours des premiers jours de la cure chez certaines personnes, mais ces symptômes disparaissent habituellement quand on arrête le traitement. Certaines personnes peuvent présenter une hypersensibilité à la quinine qui provoque des symptômes plus sévères, mais le fait est rare.

Fig. 9. Effet du dichlorhydrate de quinine administré en perfusion continue (1,8 g dans 1,5 l de soluté salin normal sur 24 heures, 10 jours de suite, soit au total 14,7 g de quinine base) chez un homme adulte au cours d'une troisième recrudescence d'accès à *P. falciparum* après traitement à la chloroquine [1]



[1] La parasitémie n'avait pas été modifiée par la chloroquine lors du quatrième accès mais la quinine par voie intraveineuse a assuré la guérison radicale.
D'après : Hall, A. P., Arnold, J. D. & Martin, D. C. (1974)
South-East Asian journal of tropical medicine and public health, **5** : 128

Les solutions de quinine sont caustiques et ne doivent pas être injectées dans le tissu sous-cutané lorsque par accident l'aiguille a manqué la veine. Les injections intramusculaires peuvent laisser *in situ* des indurations fibrotiques qui durent pendant un temps considérable. Une mauvaise technique d'injection intramusculaire risque d'être à l'origine d'autres complications plus sérieuses si le matériel n'est pas complètement stérile. Toutefois, si l'on prend les précautions qui s'imposent, les injections intramusculaires ne comportent qu'un risque négligeable.

Administrée par voie intraveineuse, la quinine fait baisser la tension artérielle. L'administration intraveineuse trop rapide de quinine en cas d'infection très sévère risque de provoquer un collapsus mortel. La quinine peut être administrée sans danger par perfusion intraveineuse dans un soluté physiologique en goutte-à-goutte. Qu'elle soit administrée par voie orale ou parentérale, il faudrait en principe surveiller la concentration plasmatique chez les malades atteints de dysfonctionnement rénal pour éviter une concentration sanguine trop élevée.

Le goût très amer de la quinine peut rendre difficile l'administration par voie buccale aux enfants. Il existe des préparations qui sont bien acceptées par les enfants, mais elles sont généralement coûteuses.

Contre-indications

Il y a peu de contre-indications à l'emploi de la quinine dans le traitement du paludisme. Les malades présentant une intolérance à la

quinine doivent de toute évidence être traités avec un autre médicament. Chez certains sujets, la quinine peut provoquer une hémoglobinurie et une anurie. En cas d'antécédents ou de menace de fièvre hémoglobinurique, il peut être indiqué de substituer à la quinine un composé de synthèse. Grâce aux progrès de la thérapeutique moderne, la question de la sécurité d'emploi de la quinine pendant la grossesse a perdu de son acuité; le paludisme non traité risque davantage de provoquer un avortement que la quinine, mais la plupart des médecins jugent encore plus sûr d'employer un autre médicament efficace contre la souche locale de *P. falciparum.*

Sels d'usage courant

Ce sont les sulfates, le bisulfate, le chlorhydrate et le bichlorhydrate, qui sont prescrits soit en solution, soit en comprimés, soit en capsules (les comprimés dragéifiés, qui risquent de ne pas se dissoudre, sont à éviter). Voir l'annexe 3.

Primaquine et autres amino-8 quinoléines

Structure

Primaquine

(amino-4 méthyl-1 butylamino)-8 méthoxy-6 quinoléine

CH_3O — N — $NH-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2$

Spectre d'activité contre le paludisme humain

1) Sporozoïtes : composés probablement inactifs.

2) Formes exoérythrocytaires primaires : actifs contre ces formes de *P. vivax* et, particulièrement, de *P. falciparum,* mais on ignore s'ils le sont contre *P. malariae.*

3) Formes asexuées : actifs contre les formes érythrocytaires asexuées de *P. vivax* et *P. falciparum,* mais seulement à des doses dangereusement élevées pour l'usage courant.

4) Gamétocytes : *très actifs contre les gamétocytes* de toutes les espèces de parasites du paludisme humain.

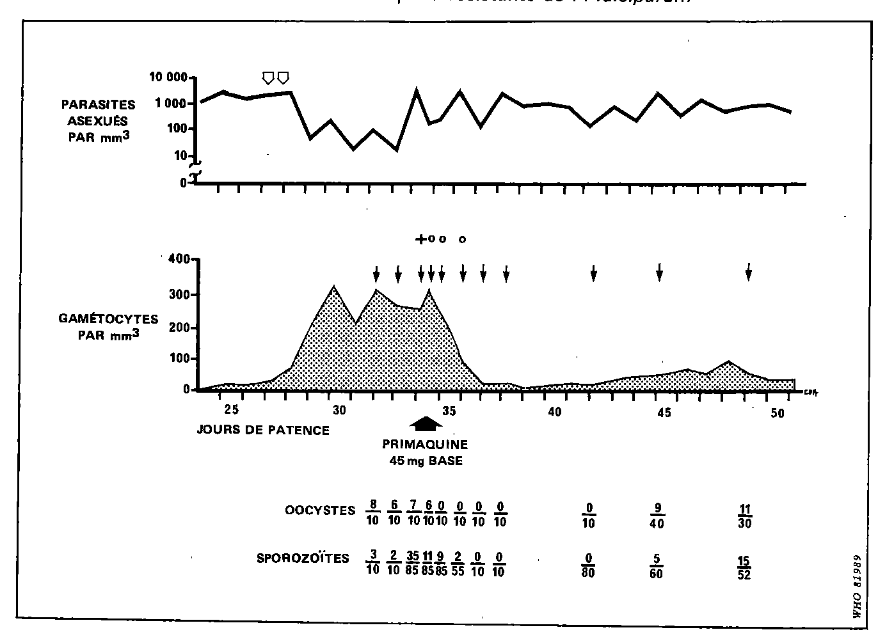
5) Formes exoérythrocytaires latentes : très actifs; assurent d'ordinaire la *guérison radicale* du paludisme à vivax, qu'ils soient administrés au cours d'une rechute ou pendant une période de latence.

6) Paludisme en général : La découverte en la primaquine d'un médicament capable d'assurer une prophylaxie causale, de détruire les gamétocytes de toutes les espèces de parasites de même que les formes sanguines asexuées, de guérir radicalement une infection déclarée et d'être fabriqué

sans difficulté à un prix relativement bas, a fait naître l'espoir que l'on avait trouvé l'antipaludique idéal. Cependant, le fait que son action sur les formes sanguines asexuées des parasites, comme celle des autres amino-8 quinoléines, n'est efficace qu'à des doses dangereusement élevées, interdit de l'employer pour le traitement des atteintes aiguës; la primaquine est largement utilisée pour prévenir les rechutes du paludisme à vivax, contre lequel elle reste l'arme principale dont on dispose.

La primaquine inhibe la respiration mitochondriale du parasite, ce qui explique sans doute l'action qu'elle exerce contre les formes hépatiques primaires et secondaires ainsi que contre les gamétocytes. L'action gamétocytocide d'une dose unique de 45 mg de primaquine base contre *P. falciparum* dure plusieurs jours, rendant les gamétocytes incapables de se développer chez les moustiques qui se gorgent du sang du malade traité (Fig. 10).

Fig. 10. Action gamétocytocide et sporontocide de la primaquine sur une souche chloroquino-résistante de *P. falciparum* [1]

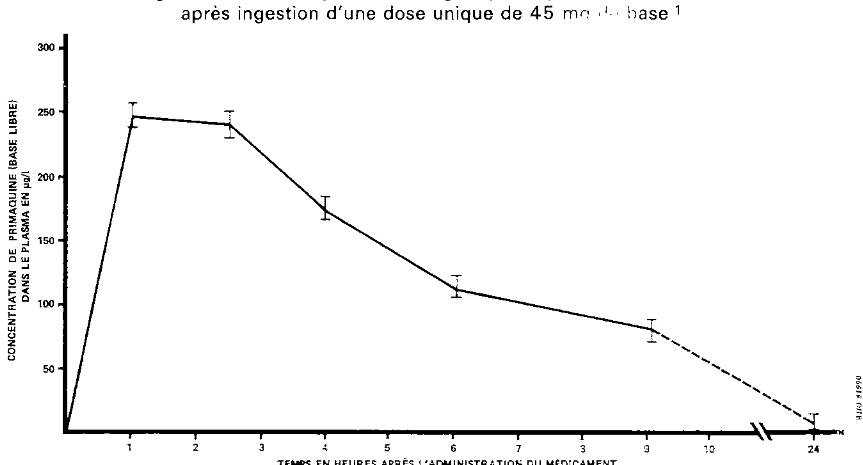


[1] Les flèches en blanc correspondent à l'administration de quinine en doses de 540 mg; les petites flèches en trait plein indiquent les moments auxquels ont été alimentés des lots d'*Anopheles stephensi;* + ou o indique le succès ou l'échec des tentatives de transmission de l'infection avec un groupe donné de moustiques. On notera l'action inhibitrice prolongée de la dose unique de 45 mg de primaquine base sur la sporogonie chez ce volontaire non immun
D'après : Rieckmann, K. H. et al. (1968)
Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé, **38** : 625

Pharmacocinétique

Les amino-8 quinoléines sont rapidement absorbées au niveau du tube digestif et rapidement excrétées. Une dose unique de primaquine est excrétée en 24 heures dans les urines sous la forme de produits de dégradation métabolique, et seule une quantité très faible reste fixée dans les tissus. De récentes études non publiées montrent qu'une concentration sanguine moyenne de 250 µg/ml est atteinte dans l'heure qui suit l'ingestion d'une dose unique de 45 mg de primaquine base (Fig. 11). La concentration plasmatique tombe rapidement à la moitié environ de cette concentration en 6 heures. La structure des produits de dégradation métabolique chez l'homme n'a pas encore été déterminée. On a supposé que la pamaquine (l'un des premiers éléments, maintenant dépassé, de la série des amino-8 quinoléines) est transformée en un métabolite actif qui est une quinoléine-quinone.

Fig. 11. Teneur moyenne du sang en primaquine chez l'homme après ingestion d'une dose unique de 45 mg de base[1]



[1] Données non publiées fournies par le Dr K. A. Fletcher

Tolérance et toxicité

Aux doses recommandées, on ne risque guère d'observer de symptômes de toxicité. Quand on augmente les doses, les manifestations toxiques peuvent comprendre de l'anorexie, des nausées, de la cyanose, un malaise épigastrique, des douleurs et crampes abdominales, de la mélanurie et, parfois, des vomissements, des douleurs thoraciques diffuses et de l'asthénie. En outre, le médicament peut avoir, sur les éléments figurés du sang et de la moelle osseuse, des effets saisissants — leucopénie, anémie, méthémoglobinémie et suppression de l'activité myéloïde — avec des effets moindres sur le cœur et la circulation. Ces manifestations disparaissent avec l'arrêt du traitement.

Le quinocide, homologue de la primaquine, a la réputation d'être un peu plus toxique que la primaquine.

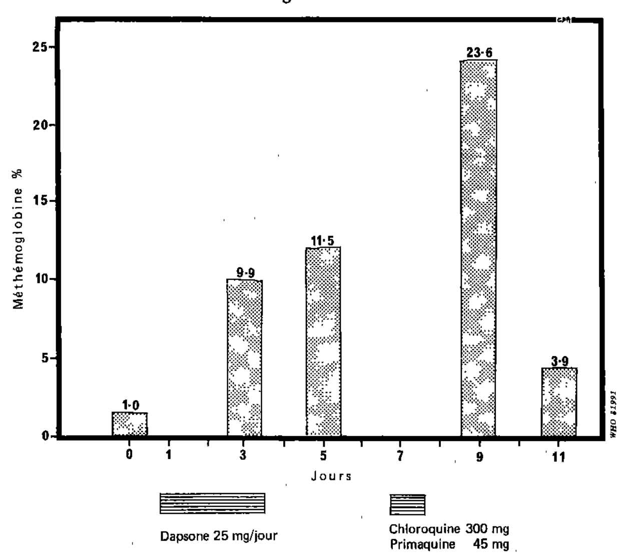
Quinocide

(amino-4 méthyl-4 butylamino)-8
méthoxy-6 quinoléine

CH_3O — N
$NH\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH\text{-}NH_2$
CH_3

L'action hémolytique de la primaquine et des autres amino-8 quinoléines est liée à la présence de certains déficits enzymatiques héréditaires, en particulier du déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD). Une hémolyse marquée se produit lorsque la primaquine est administrée quotidiennement à des sujets présentant un déficit en G6PD, en raison de la destruction des érythrocytes âgés. Chez ces sujets, une dose unique de 45 mg par semaine est donc mieux tolérée qu'une dose quotidienne de 15 mg de base. La primaquine peut induire une méthémoglobinémie (manifestée par une cyanose) chez les individus normaux, mais l'effet est particulièrement net chez les sujets présentant un déficit congénital en méthémoglobine-réductase à NADH (nicotinamide-adénine-dinucléotide (Fig. 12). Les sulfamides, la dapsone et d'autres médicaments oxydants peuvent également déterminer une hémolyse ou une méthémoglobinémie chez les sujets souffrant d'un déficit enzymatique.

Fig. 12. Méthémoglobinémie provoquée par l'administration de dapsone puis de chloroquine et de primaquine à un sujet présentant un déficit en méthémoglobine réductase à NADH [1]



[1] D'après : Cohen, R. J. et al. (1968) *New England journal of medicine*, **279** : 1127

Contre-indications

La primaquine doit être administrée avec précaution aux sujets qui présentent l'un des déficits enzymatiques héréditaires mentionnés ci-dessus. Il est préférable de ne pas l'administrer pendant les trois premiers mois de la grossesse pour le traitement radical du paludisme à vivax, mais de traiter toute rechute éventuelle à la chloroquine et de donner une cure de primaquine à un stade ultérieur de la grossesse ou après l'accouchement. Les amino-8 quinoléines sont également contre-indiquées pour les malades sujets à la granulocytopénie.

Sels d'usage courant

Diphosphate de primaquine; bichlorhydrate de quinocide (voir annexe 3).

Mépacrine

Structure

CH_3
$NH\text{-}CH\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}N(C_2H_5)_2$
OCH_3
Cl
N

Mépacrine

chloro-3(diéthylamino-4 méthyl-1 butylamino)-9 méthoxy-7 acridine

Spectre d'activité contre le paludisme humain

1) Phases du cycle évolutif : Voir sous chloroquine et autres amino-4 quinoléines.

2) Paludisme en général : La mépacrine est un antipaludique très largement dépassé. Elle présente sans nul doute de nets avantages par rapport à la quinine, mais ils sont compensés par les inconvénients suivants : i) elle colore en jaune la peau et la conjonctive et détermine parfois des troubles mentaux alarmants, bien que passagers; ii) il faut l'administrer quotidiennement, ou au moins deux fois par semaine, pour obtenir la guérison complète par prophylaxie clinique de tous les types de paludisme; iii) chez les sujets non immuns, le traitement des atteintes aiguës de paludisme peut exiger l'administration du médicament pendant 7 jours consécutifs; iv) les souches de *P. falciparum* qui sont résistantes aux amino-4 quinoléines présentent une résistance croisée à la mépacrine.

Il existe encore des stocks de mépacrine dans certains pays, où on l'utilise pour des indications autres que le paludisme (par exemple pour le traitement de la giardiase (lambliase) et de diverses helminthiases). Si la mépacrine ne doit plus être utilisée pour la prévention ou le traitement du paludisme lorsqu'on dispose de médicaments plus sûrs et plus efficaces,

comme la chloroquine, elle peut, faute de mieux, être employée en cas d'urgence. C'est pour cette raison que sont donnés les renseignements ci-après.

Pharmacocinétique

L'absorption du médicament est rapide. Son élimination est lente en raison de son affinité prononcée pour les organes et les tissus où, après administration de doses thérapeutiques, la concentration peut atteindre plusieurs centaines de fois celle que l'on observe dans le plasma; environ 10 % seulement, ou moins, étant éliminés quotidiennement dans l'urine, il faut de trois à quatre semaines pour que les concentrations tombent au-dessous des seuils d'activité. Des concentrations maximales de 50-60 µg/l sont atteintes dans le plasma au cours du premier jour de l'administration de doses de charge. Quand on injecte par voie intramusculaire des doses de 200 mg, des concentrations plasmatiques efficaces de mépacrine sont obtenues dans les 15 minutes qui suivent.

Tolérance et toxicité

Lorsque la mépacrine est initialement administrée selon la posologie recommandée, on peut voir apparaître des troubles gastro-intestinaux se manifestant par des crampes abdominales, des nausées, des vomissements et des diarrhées, mais ces symptômes disparaissent si l'on poursuit le traitement. On observe parfois des troubles mentaux qui disparaissent avec l'arrêt du traitement. En particulier dans les conditions tropicales humides, des lésions cutanées peuvent dégénérer en dermatite exfoliatrice généralisée.

Contre-indications

En dehors des intolérances individuelles, les atteintes syphilitiques du système nerveux central sont la seule contre-indication à l'emploi de la mépacrine dans le traitement du paludisme. On a signalé que son administration avait été suivie de convulsions chez des neuro-syphilitiques; il est donc recommandable d'utiliser en pareil cas un autre médicament. Pour le traitement radical, on peut administrer des amino-8 quinoléines après un traitement classique à la mépacrine, mais l'administration simultanée de mépacrine et d'amino-8 quinoléines est contre-indiquée.

Sels d'usage courant

Bichlorhydrate bihydraté; méthanesulfonate injectable (Voir annexe 3).

Chloroquine et autres amino-4 quinoléines

Structure

Chloroquine
chloro-7 (diéthylamino-4′ méthyl-1′ butylamino)-4 quinoléine

CH_3 / $NH-CH-CH_2-CH_2-CH_2-N(C_2H_5)_2$; Cl

Amodiaquine
chloro-7 (diéthylaminométhyl-3' hydroxy-4 anilino)-4 quinoléine

Cycloquine
chloro-7 [bis (diéthylaminométhyl)-3'5' hydroxy-4' anilino]-4 quinoléine

Amopyroquine
chloro-7 [hydroxy-4 (pyrrolidinyl-1 méthyl)-3 anilino]-4 quinoléine

Spectre d'activité contre le paludisme humain

1) Sporozoïtes : } inactives
2) Formes exoérythocytaires primaires : } inactives

3) Formes sanguines asexuées : la chloroquine et les autres amino-4 quinoléines sont très actives contre les formes sanguines asexuées des quatre espèces de parasites du paludisme, sauf dans les régions où existent des souches pharmacorésistantes. Elles permettent d'obtenir la *guérison clinique* de tous les types de paludisme humain et la *guérison radicale* des infections à falciparum et de la fièvre quarte. Ce sont d'excellents agents *clinoprophylactiques* contre toutes les espèces; l'administration poursuivie pendant 4 à 6 semaines conduit à la *guérison par prophylaxie clinique* du paludisme à falciparum et de la fièvre quarte. Les modifications morphologiques, qui se manifestent par l'agglomération typique du pigment, sont caractéristiques de leur action. On observe ces modifications dans les formes sanguines asexuées à tous les stades de leur cycle évolutif.

4) Gamétocytes : La chloroquine et les autres amino-4 quinoléines interviennent en tant que gamétocytocides contre *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae;* elles sont efficaces contre les gamétocytes immatures de *P. falciparum*, mais inefficaces contre les gamétocytes matures.

5) Formes exoérythrocytaires latentes : Inactives. Elles ne permettent d'obtenir ni la *guérison radicale* ni la *guérison par prophylaxie clinique* des infections causées par *P. vivax* ou *P. ovale.*

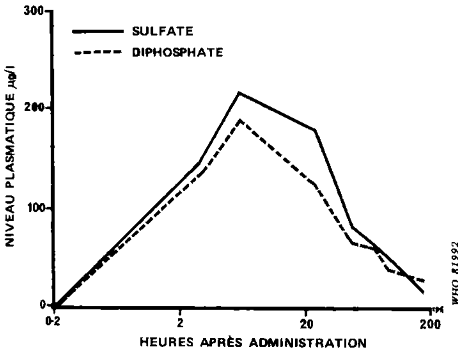
6) Paludisme en général : La chloroquine, l'amodiaquine et la cycloquine ont remplacé les autres schizontocides sanguins comme médicaments de choix pour le traitement du paludisme aigu. Leur action est rapide : la fièvre disparaît d'ordinaire en 24 heures et la parasitémie patente en 48-72 heures après le traitement classique (voir chapitre 6). Si la réponse est lente ou incomplète dans l'infection à falciparum, il faut soupçonner une pharmacorésistance (voir chapitre 5). L'amodiaquine et l'amopyroquine peuvent alors présenter un léger avantage sur la chloroquine. L'amopyroquine, à la différence de l'amodiaquine, peut être administrée par voie parentérale.

Pharmacocinétique

La chloroquine, l'amodiaquine et la cycloquine sont rapidement et presque totalement absorbées par la muqueuse gastro-intestinale. Ces médicaments se fixent très largement dans les tissus, où ils se concentrent dans les lysosomes, plus particulièrement dans des cellules telles que celles du parenchyme hépatique. Ils se concentrent de même électivement dans les organes contenant de la mélanine. Ils sont lentement métabolisés et excrétés de toutes ces localisations. Lorsqu'on utilise une dose de charge, on atteint une concentration efficace de chloroquine en l'espace de deux à trois heures, et par administration intramusculaire en 15 minutes environ. Chez l'homme, la concentration plasmatique efficace semble être de l'ordre de 30 µg de base/l dans le cas des souches de *P. falciparum* sensibles aux médicaments et de 15 µg/l dans les cas de *P. vivax.* Les amino-4 quinoléines se concentrent électivement dans les érythrocytes infectés, la concentration étant nettement plus élevée pour les infections à falciparum sensibles à la chloroquine que pour les infections à parasites pharmacorésistants. Les concentrations minimales d'amino-4 quinoléines nécessaires pour inhiber *in vitro* la maturation des schizontes sanguins d'une souche sensible de *P. falciparum* (par exemple la souche Ouganda I) sont respectivement de 250, 50 et 50 µg de sel par litre de sang pour la chloroquine, l'amodiaquine et l'amopyroquine. Les chiffres correspondants pour la souche Viet Nam (Marks) résistante à la chloroquine sont 2500, 100 et 100 µg de sel/l (voir tableau 3).

Dans le plasma (Fig. 13 et 14) et les tissus, la majeure partie de la chloroquine demeure inchangée mais la dégradation de la chaîne latérale alcoylamine produit des métabolites. Lorsque l'administration est quotidienne, le médicament est excrété pour 10 % environ dans les selles et pour 56 % dans les urines. Dans les urines, le composé inchangé représente 60 à 70 % de la substance identifiable, tandis qu'il y a de 23 à 37 % d'amines secondaires et 3 % environ de l'amine primaire, l'amino-4 chloro-7 quinoléine. Certains des métabolites peuvent aussi être des antipaludiques actifs.

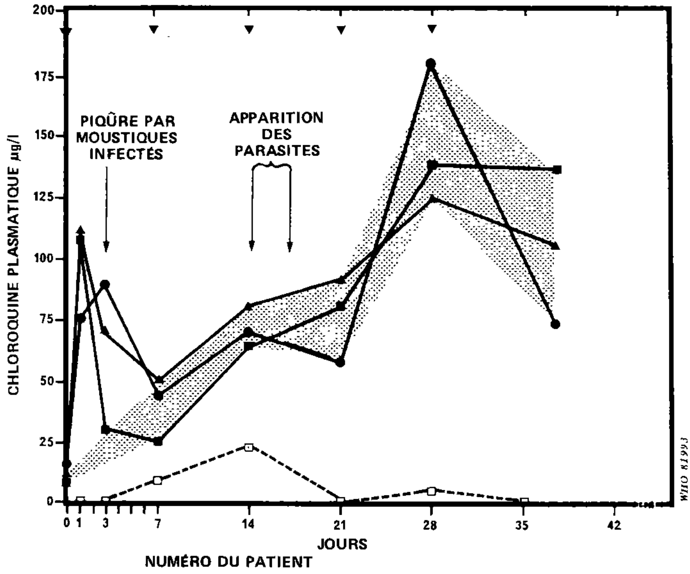
Fig. 13. Teneur du plasma en chloroquine après administration d'une dose unique chez l'homme, 0,6 g de chloroquine base ayant été administré par voie buccale sous forme de diphosphate ou de sulfate à 5 sujets dans le cadre d'une expérience avec permutation [1]



[1] Le diphosphate a été administré en premier et le sulfate 4 semaines plus tard. Les teneurs plasmatiques ont été mesurées par la technique de Brodie et al. (1947).

D'après : McChesney, E. W., Banks, W. F. & McAuliff, J. P. (1962) *Antibiotics and chemotherapy*, **12** : 583

Fig. 14. Teneur du plasma en chloroquine chez 4 patients infectés par piqûre de moustique avec la souche Colombia de *P. falciparum* et recevant 300 mg de chloroquine base par semaine [1]



[1] Les zones ombrées indiquent l'intervalle dans lequel les teneurs plasmatiques n'ont pas fait disparaître les parasites asexués chez ces patients.

D'après : Young, M. D. (1962) *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **56** : 252

Tolérance et toxicité

Aux doses thérapeutiques ou clinoprophylactiques ordinairement employées, la toxicité est minimale; on a signalé des céphalées, du prurit et parfois de l'amblyopie après administration de doses thérapeutiques, mais ces symptômes disparaissent habituellement peu après l'arrêt du traitement.

Lorsqu'elle est administrée rapidement par voie intraveineuse, la chloroquine risque de provoquer une chute brutale de la tension artérielle qui peut être mortelle. Par voie intramusculaire, elle est rapidement absorbée; il est donc rarement nécessaire de la donner par voie intraveineuse, mais si l'on choisit ce mode d'administration, il faut adopter la perfusion goutte-à-goutte en soluté physiologique.

Les effets secondaires des amino-4 quinoléines ont généralement été observés à la suite de l'administration de fortes doses (par exemple 300-600 mg de base par jour) pendant des semaines ou des mois. Le dommage oculaire peut prendre la forme d'une neurorétinite, qui est probablement liée à l'affinité prononcée des amino-4 quinoléines pour les tissus contenant de la mélanine. Il a été avancé qu'une dose cumulée de 100 g de chloroquine-base absorbée sur une période de deux ans et demi à trois ans et demi représente le maximum qui puisse être administré sans danger. Si elles sont diagnostiquées précocement, certaines lésions oculaires peuvent être réversibles.

Les lésions cutanées peuvent prendre différentes formes allant du prurit sévère à divers types de pigmentation. Certains Africains peuvent présenter un prurit après avoir pris les doses thérapeutiques normalement préconisées, mais les symptômes disparaissent rapidement après l'arrêt de la médication. Une pigmentation de la matrice des ongles et du palais a été signalée chez quelques sujets ayant absorbé de l'amodiaquine pendant de longues périodes.

Il faut signaler que les effets secondaires sérieux tels que ceux affectant l'œil et la peau n'ont été que très rarement observés chez les patients prenant des amino-4 quinoléines aux doses recommandées pour le traitement clinoprophylactique ou radical du paludisme.

Contre-indications

On ne connaît guère de contre-indications, si ce n'est chez certains sujets sensibles qui présentent un prurit sévère lorsqu'ils sont traités par la chloroquine. Il faut éviter d'administrer les amino-4 quinoléines aux personnes ayant des antécédents de maladie du collagène qui ont déjà absorbé une dose cumulée importante de ces composés ou de composés apparentés, ainsi qu'à toute personne ayant des antécédents de réaction oculaire ou cutanée à ces composés. On n'a signalé aucun effet tératogène lié à l'administration de la chloroquine comme antipaludique, et on peut donc la prescrire aux femmes enceintes ou en âge de procréer.

Il faut étudier la possibilité de recourir à d'autres médicaments dans les zones où existent des souches de *P. falciparum* résistantes aux amino-4 quinoléines.

En raison du goût amer des sels d'amino-4 quinoléines, il peut être plus facile de faire accepter par les jeunes enfants une préparation contenant de l'amodiaquine base.

Sels d'usage courant

Diphosphate, sulfate et bichlorhydrate de chloroquine; bichlorhydrate d'amodiaquine bihydraté (voir annexe 3).

Proguanil et analogues du proguanil

Structure

Proguanil

N^1-(chloro-4 phényl)-N^5-isopropyldiguanide

Chlorproguanil

N^1-(dichloro-3,4 phényl)-N^5-isopropyldiguanide

Cycloguanil, embonate de

diamino-4,6 (chloro-4 phényl)-1 diméthyl-2,2 dihydro-1,2-s-triazine et acide méthylène bis [hydroxy-3 naphtoïque-2-]-4,4' (2:1)

Spectre d'activité contre le paludisme humain

1) Sporozoïtes : probablement inactifs.

2) Formes exoérythrocytaires primaires : le proguanil et le chlorproguanil sont hautement efficaces contre les formes exoérythrocytaires primaires de *P. falciparum;* le proguanil a une action inhibitrice passagère sur celles de *P. vivax,* mais on ignore quels sont ses effets sur les formes exoérythrocytaires primaires de *P. malariae.* Il s'agit donc de puissants agents *étioprophylactiques* du paludisme à falciparum.

3) Formes sanguines asexuées : Actifs contre les formes sanguines asexuées de toutes les espèces de parasites du paludisme humain. Ils assurent une *guérison clinique* de toutes les formes de paludisme et la *guérison radicale* de la plupart des infections à falciparum, mais la réponse clinique est lente et il est déconseillé d'utiliser ces médicaments pour traiter

les atteintes aiguës. Le proguanil est un bon clinoprophylactique pour toutes les formes de paludisme, permettant souvent d'obtenir la *guérison par prophylaxie clinique* de l'infection à falciparum (Fig. 15).

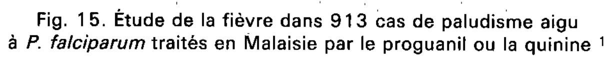
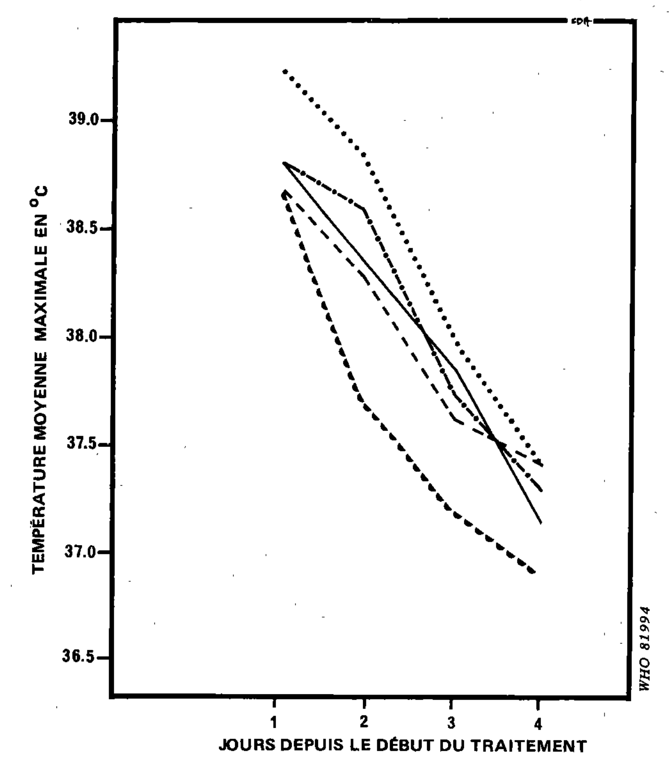


Fig. 15. Étude de la fièvre dans 913 cas de paludisme aigu à *P. falciparum* traités en Malaisie par le proguanil ou la quinine [1]



– – – – – PROGUANIL, DOSE UNIQUE 100 mg (1947-1948) .... 26 cas

•••••••••• PROGUANIL, DOSE UNIQUE 250 mg ou 300 mg (1948) .... 40 cas

———— PROGUANIL, DOSE UNIQUE 250 mg ou 300 mg (1949) .... 74 cas

–•–•–•–•– PROGUANIL, DOSE QUOTIDIENNE 300 mg TRAITEMENT TYPE (1950-1951) .... 128 cas

▾▾▾▾▾▾▾▾ QUININE, DOSE QUOTIDIENNE 1000 mg ou 2000 mg PAR 45,4 kg DE POIDS CORPOREL .... 645 cas

[1] Renseignements provenant de la Malaria Research Division, Institute for Medical Research, Fédération de Malaisie, 1946-1951.

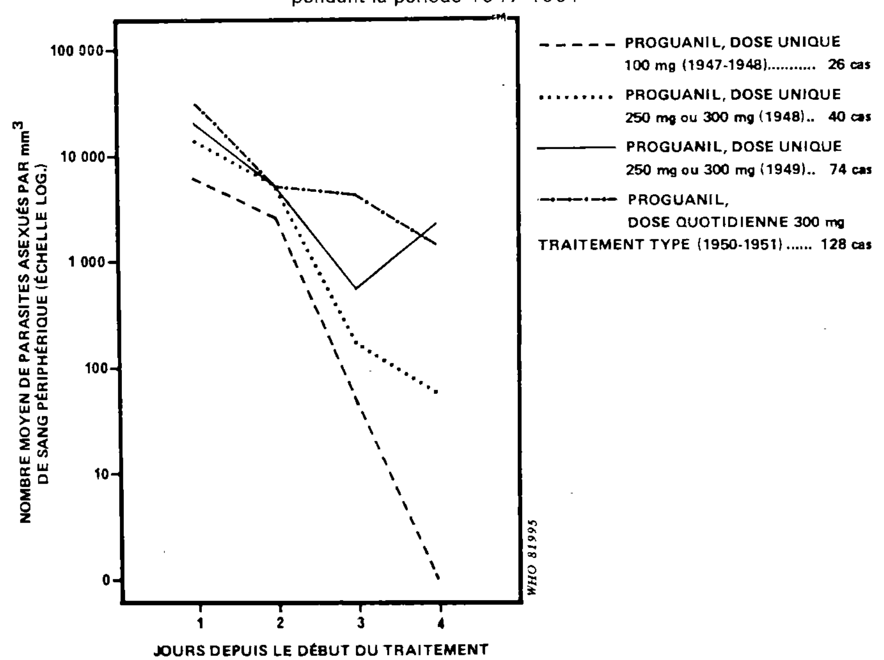
4) Gamétocytes : le proguanil et le chlorproguanil n'exercent guère d'effet apparent sur la production, la multiplication ou la morphologie des gamétocytes de *P. falciparum*, mais à doses appropriées, ils inhibent le développement ultérieur des formes sporogoniques chez le moustique. Les

anophèles qui se gorgent de sang sur des porteurs de gamétocytes recevant des doses thérapeutiques de proguanil ne deviennent pas infectants; cet effet inhibiteur sur la sporogonie persiste pendant des périodes de durée variable selon la dose totale administrée. La sporogonie de *P. vivax* est affectée de la même manière. Le proguanil et le chlorproguanil sont donc des médicaments d'un grand intérêt pour la *prophylaxie sporontocide.*

5) Formes exoérythrocytaires latentes : probablement inactifs et, de ce fait, inefficaces pour obtenir la guérison radicale du paludisme à vivax.

6) Paludisme en général : les qualités dominantes du proguanil sont sa toxicité extrêmement faible, son large spectre d'activité et son coût relativement bas. C'est un agent étioprophylactique hautement actif contre le paludisme à falciparum et un bon clinoprophylactique d'usage général; il exerce un effet inhibiteur marqué sur la transmission du paludisme par les moustiques, mais son action n'est pas suffisamment rapide pour permettre de traiter les atteintes aiguës chez les sujets non immuns. Son inconvénient majeur, à savoir la tendance à provoquer une résistance (Fig. 16), est étudié au chapitre 5.

Fig. 16. Parasitémie observée en Malaisie dans 268 cas de paludisme aigu à falciparum traités par le proguanil, révélant l'apparition d'une résistance des formes sanguines schizogoniques pendant la période 1947-1951 [1]

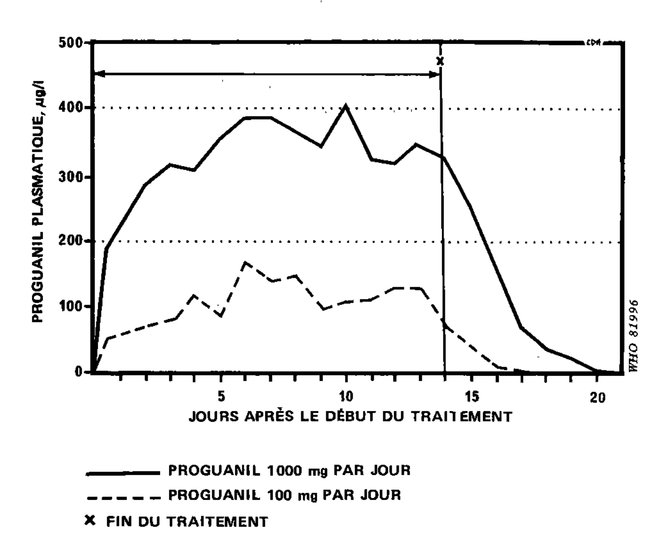


[1] Renseignements provenant de la Malaria Research Division, Institute for Medical Research, Fédération de Malaisie, 1946-1951.

Pharmacocinétique

L'absorption est rapide; l'élimination est relativement lente, surtout dans les urines où l'on peut déceler la présence du médicament plusieurs jours après l'absorption de la dernière dose. Il est excrété pour 40 % environ dans les urines et les selles; une partie du reste est transformée en un métabolite actif. Les concentrations plasmatiques atteignent un maximum 4 heures environ après l'ingestion. La concentration érythrocytaire est de 4 à 8 fois supérieure à la concentration plasmatique. Au bout d'une semaine, les concentrations plasmatiques tombent au-dessous du seuil où un dosage précis est possible, même après administration prolongée de doses élevées (Fig. 17).

Fig. 17. Teneur du plasma en proguanil (moyenne de groupes) au cours d'un traitement *per os* avec des doses quotidiennes de 100 mg et de 1000 mg[1]



[1] D'après : Adams, A. R. D. et al. (1945) *Annals of tropical medicine and parasitology* **39** : 225

Le proguanil agit après conversion en un métabolite triazinique, le cycloguanil, en se liant à une enzyme, la dihydrofolate réductase, dont a besoin le parasite. Les deux antipaludiques qui en sont dérivés, le chlorproguanil et la pyriméthamine, ont un mode d'action similaire. Ces composés se lient également à la dihydrofolate réductase humaine, mais beaucoup moins qu'à l'enzyme du parasite. Cette action a pour effet d'empêcher l'achèvement de la schizogonie. Elle se manifeste aux stades sanguins asexués par un arrêt de la maturation des schizontes et par une accumulation de gros trophozoïtes d'aspect anormal. Le proguanil ne provoque pas

l'agrégation de pigment caractéristique de la chloroquine et des autres amino-4 quinoléines.

On considère que les concentrations plasmatiques actives moyennes de proguanil chez l'homme se situent entre 10 et 20 µg/l pour *P. vivax* et sont de plus de 100 µg/l pour la souche Costa de *P. falciparum*. Le métabolite cycloguanil est pleinement efficace à 5 µg/l *in vitro* contre une souche africaine non résistante de *P. falciparum*, mais il faut 250 µg/l contre une souche pharmacorésistante du Sud-Est asiatique (voir tableau 3).

TABLEAU 3. ACTIVITÉ *IN VITRO* DE COMPOSÉS ANTIPALUDIQUES CONTRE DES SOUCHES SENSIBLES OU RÉSISTANTES DE *P. FALCIPARUM* [1]

Médicament	Souche de *P. falciparum*	Concentration (µg de sel par litre de sang)												
		2 500	1 000	500	250	100	50	25	10	5	2,5	1,0	0,5	0
Diphosphate de chloroquine	Viet Nam (Marks)	+++	+	0										
	Malaisie (Camp)		+++	++	+	0								
	Ouganda 1				+++	+	0							
Bichlorhydrate d'amodiaquine	Viet Nam (Marks)					+++								
	Ouganda 1						+++							
Chlorhydrate d'amopyroquine	Viet Nam (Marks)					+++								
	Ouganda 1						+++							
Isothionate de pyriméthamine	Viet Nam (Marks)	0												
	Malaisie (Camp)		+++		++	+	0							
	Ouganda 1								+++	++	+	0		
Chlorhydrate de cycloguanil	Viet Nam (Marks)				+++	++	+	0						
	Malaisie (Camp)					+++	++	+		0				
	Ouganda 1									+++		++	+	

[1] D'après OMS, Série de Rapports techniques N° 529, 1973 et Schmidt et al (1977) sur des données du Dr K. H. Rieckmann

Note : +++ = plus de 90 % de parasites touchés par le médicament
++ = 50-90 % de parasites touchés par le médicament
+ = moins de 50 % de parasites touchés par le médicament
0 = pas d'effet (utilisé comme témoin).

La souche Viet Nam (Marks) est très résistante à la chloroquine et à la pyriméthamine; la souche Malaisie (Camp) est résistante à la pyriméthamine; la souche Ouganda 1 est sensible à la chloroquine et à la pyriméthamine.

Le chlorproguanil agit probablement aussi après conversion en un métabolite triazinique. Il persiste dans l'organisme humain beaucoup plus longtemps que le proguanil. Alors que ce dernier doit être pris quotidiennement pour l'*étioprophylaxie* ou la guérison par prophylaxie clinique, le chlorproguanil peut être ingéré en une seule dose hebdomadaire. Son métabolite triazinique étant, comme le cycloguanil, très rapidement excrété, il est probable que le chlorproguanil se fixe dans les tissus (protéines?) et n'est transformé en métabolite actif qu'après sa libération à partir des accepteurs.

Le cycloguanil a été administré comme médicament-retard sous forme d'un sel peu soluble, l'embonate. Sous cette forme, il a une *action clinoprophylactique* prolongée, et probablement une *action étioprophylactique*

contre le paludisme provoqué par des sporozoïtes de *P. vivax* et *P. falciparum* (Fig. 18 et 19). Comme il est probable que l'embonate de cycloguanil employé seul provoquera rapidement l'apparition de parasites pharmacorésistants, il n'est utilisé qu'en association avec une sulfone, l'acédapsone (voir p. 96).

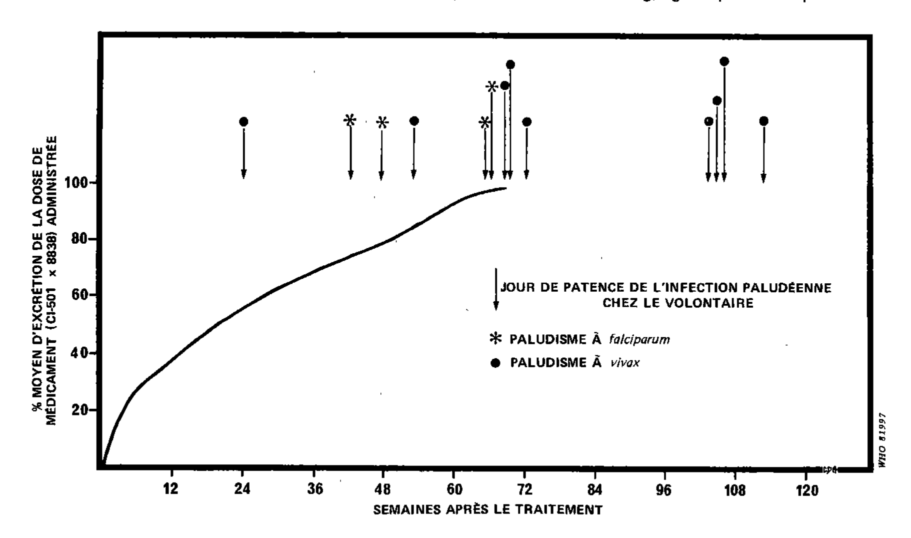
Tolérance et toxicité

Aux doses prophylactiques, la toxicité du proguanil est très faible; des doses quotidiennes de l'ordre de 1000 mg administrées en une seule fois peuvent provoquer une gêne abdominale, une perte d'appétit, des vomissements et des diarrhées, mais ce composé n'est plus utilisé en thérapeutique.

Contre-indications

On ne connaît pas de contre-indications, si ce n'est la présence dans la région où se trouve le malade de souches résistantes soit au proguanil, soit à la pyriméthamine (voir chapitre 5). Les souches de *P. falciparum* résistantes à la chloroquine peuvent être également résistantes au proguanil et à la pyriméthamine.

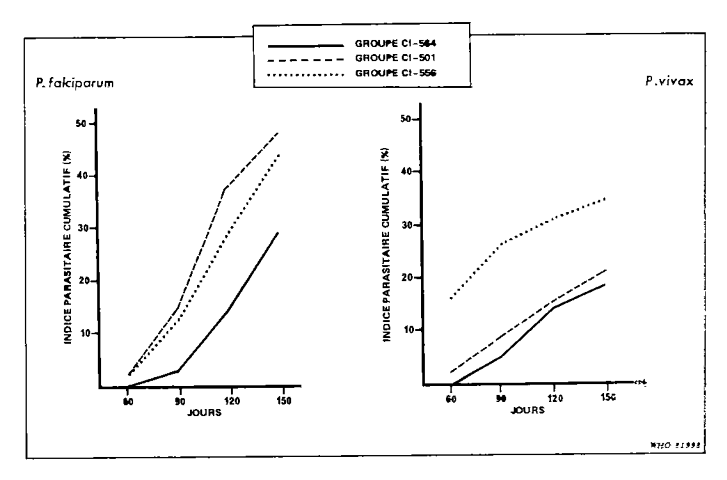
Fig. 18. Excrétion urinaire moyenne chez 6 volontaires et activité antipaludique chez 13 volontaires ayant reçu de l'embonate de cycloguanil (CI-501 × 8838) sous forme d'une injection intramusculaire unique de 350 mg ou à raison de 5 mg/kg de poids corporel [1]



[1] Chaque volontaire a été éprouvé une ou plusieurs fois au moyen de piqûres de moustiques infectés soit par la souche Chesson de *P. vivax*, soit par la souche SR de *P. falciparum*.

D'après : Contacos, P. G. et al. (1966) *American journal of tropical medicine and hygiene*, **15** : 281

Fig. 19. Réponses comparées de *P. falciparum* et de *P. vivax* à des médicaments-retard en Nouvelle-Guinée [1]



[1] Indices plasmodiques cumulatifs, pour chaque espèce, 60 à 150 jours après le traitement de 3 groupes de sujets par l'embonate de cycloguanil (CI-501), la DADDS (CI-556) ou un mélange 1 : 1 des deux (CI-564)

D'après : Rieckmann, K. H. (1967) *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **51** : 457

Sels d'usage courant

Proguanil : chlorhydrate; acétate; lactate.
Chlorproguanil : chlorhydrate.
Cycloguanil : embonate.
Voir annexe 3.

Pyriméthamine

Structure

Pyriméthamine

diamino-2,4 *p*-chlorophényl-5 éthyl-6 pyrimidine

NH_2 Cl NH_2 N N C_2H_5

Spectre d'activité contre le paludisme humain

1) Sporozoïtes : Probablement inactive.

2) Formes exoérythrocytaires primaires : On pense que la pyriméthamine a un certain effet contre ces formes, mais on n'a pas encore déterminé son importance.

3) Formes sanguines asexuées : Active contre ces formes pour tous les types de paludisme, permettant d'obtenir la *guérison clinique* dans tous les cas et la *guérison radicale* dans la plupart des infections à falciparum. Son action est cependant lente, et la pyriméthamine ne peut donc être recommandée pour traiter les atteintes aiguës. A doses égales, ce médicament est l'un des plus puissants agents clinoprophylactiques connus; dans les infections à falciparum et parfois aussi dans celles à vivax, il permet d'obtenir la *guérison par prophylaxie clinique.* Comme le proguanil, la pyriméthamine semble agir en inhibant la division du noyau cellulaire, en plus du fait qu'il se lie à la dihydrofolate-réductase du parasite.

4) Gamétocytes : Le médicament n'exerce pas d'effet apparent sur la production, le nombre et la morphologie des gamétocytes, mais il semble inhiber la sporogonie ultérieure dans le moustique, ce qui freine la transmission de l'infection dans la communauté.

5) Formes exoérythrocytaires latentes : Probablement inactive. Ce médicament ne permet pas d'assurer le traitement radical des infections à vivax.

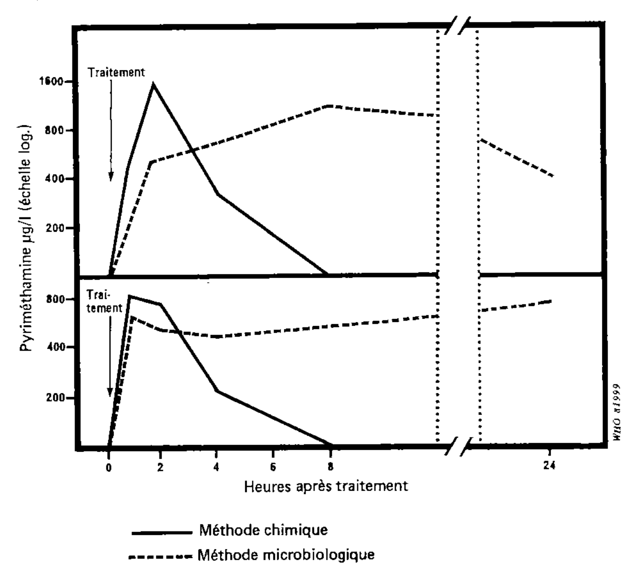
6) Paludisme en général : La pyriméthamine est un médicament puissant présentant une efficacité extraordinaire contre les parasites érythrocytaires. Ses caractéristiques essentielles sont les suivantes : 1) administrée à petites doses hebdomadaires, elle peut aboutir à la *prévention clinique* de la fièvre quarte et à la *guérison par prophylaxie clinique* du paludisme à vivax et à falciparum; 2) en inhibant la sporogonie, elle prévient la transmission du paludisme par les moustiques; 3) elle est insipide et par conséquent facile à administrer aux enfants; 4) elle est relativement peu coûteuse. Ses inconvénients sont les suivants : 1) elle agit trop lentement pour être utilisée dans le traitement d'un accès aigu de paludisme chez un sujet non immun et 2) une résistance au médicament peut apparaître si on l'administre à doses insuffisantes (voir chapitre 5).

Pharmacocinétique

L'absorption de la pyriméthamine au niveau de l'intestin est relativement lente, mais elle est totale. Après administration par voie orale, les concentrations maximales peuvent être atteintes en deux heures environ. Ordinairement, le médicament ne s'accumule pas dans le plasma mais il se lie apparemment aux tissus et aux liquides de l'organisme, ce qui lui confère un effet prolongé. Pour déterminer les concentrations sériques, les méthodes microbiologiques se sont avérées au départ plus sensibles que les méthodes chimiques. Après l'administration d'une dose unique de 100 mg, on peut déceler des traces de pyriméthamine dans le sérum humain pendant bien plus d'une semaine, et on observe parallèlement une excrétion continue dans les urines, 20 à 30 % de la dose étant excrétés sur une période de 40 jours (Fig. 20).

Plus récemment, d'autres chercheurs utilisant une technique chromatographique ont montré que la pyriméthamine persiste dans le plasma et continue à être excrétée dans l'urine pendant plus de 14 jours après l'administration par voie orale d'une dose unique de 25 mg. De récentes

Fig. 20. Persistance de l'activité antifolique du sérum après l'administration de doses de 100 mg de pyriméthamine à 2 sujets; comparaison des méthodes chimique et microbiologique de titrage [1]



[1] D'après : Goodwin, L. G. (1952). *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene,* **46** : 485.

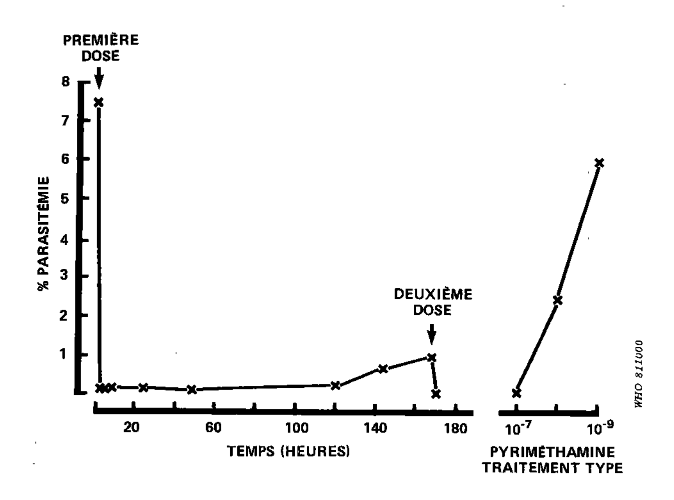
études concernant les titrages biologiques indiquent que la concentration plasmatique de pyriméthamine nécessaire pour inhiber la schizogonie sanguine de souches pharmacosensibles de *P. falciparum* est de 10 à 100 µg/l (Fig. 21). Après administration d'une dose prophylactique unique de 25 mg, cette concentration se maintient pendant une semaine. Les études réalisées *in vitro* avec différentes souches de *P. falciparum* incitent à penser que, si une concentration plasmatique de 10 µg/l peut être totalement efficace, on peut avoir besoin de 1000 µg/l ou plus pour lutter contre les souches pharmacorésistantes (voir tableau 3).

Tolérance et toxicité

Aux doses préconisées, la toxicité est très faible; l'administration prolongée d'une dose quotidienne de 25 mg (par exemple pour le traitement de la toxoplasmose) peut engendrer une anémie mégaloblastique, mais la rémission est rapide dès l'arrêt du traitement. Cet effet peut être supprimé par l'administration d'acide folinique.

Comme la pyriméthamine base est insipide, elle doit être conservée hors de la portée des enfants. On a en effet signalé plusieurs cas d'empoisonnement aigu chez des tout-petits qui avaient avalé un grand nombre de comprimés qu'ils avaient pu attraper facilement.

Fig. 21. Teneur du plasma en pyriméthamine chez 6 volontaires ayant reçu une dose hebdomadaire de 25 mg.[1]



[1] Les échantillons de plasma mélangés et dilués à 50 % de la concentration sanguine normale ont été incubés pendant 48 heures avec une culture de *P. falciparum* sensible à la pyriméthamine. Le surnageant a ensuite été remplacé par du milieu de culture RPM 1640 avec 10 % de plasma normal et de nouveau incubé pendant 48 heures. A la fin de cette période, la parasitémie a été évaluée au moyen de préparations colorées et comparée avec celle observée dans des cultures exposées dans les mêmes conditions à des concentrations types de médicament

Données non publiées fournies par le Dr W. H. G. Richards.

Contre-indications

Bien que certains spécialistes recommandent de ne pas administrer de pyriméthamine aux femmes enceintes parce que des effets tératogènes ont été observés dans certaines expériences sur l'animal, on n'a jamais signalé de malformations congénitales liées à l'usage de pyriméthamine aux doses prophylactiques recommandées, bien que ce médicament ait été largement utilisé pendant plus de deux décennies dans de nombreux pays où le paludisme est endémique. Il apparaît maintenant que la pyriméthamine peut être prise sans danger pendant la grossesse et que le risque de paludisme pour les fœtus de mères non protégées est plus grand que le risque théorique de l'utilisation de la pyriméthamine à titre prophylactique. Ce médicament est contre-indiqué dans les régions où les souches de parasites sont résistantes à la pyriméthamine ou au proguanil (voir chapitre 5). Les souches chloroquinorésistantes de *P. falciparum* sont souvent résistantes au proguanil et à la pyriméthamine.

Chez les sujets présentant le trait drépanocytaire ou atteints de drépanocytose, l'administration de pyriméthamine ou d'un autre antipaludique à titre prophylactique peut être bénéfique. Si l'on choisit la pyriméthamine, il

est cependant souhaitable de donner un complément d'acide folinique qui, tout en évitant la perte d'acide folique chez le malade, n'affecte pas l'action antipaludique du médicament.

Sels d'usage courant

La pyriméthamine est prescrite sous forme de base et non de sel (voir annexe 3).

Triméthoprime

Structure

Triméthoprime
diamino-2,4 (triméthoxy-3,4,5 benzyl)-5 pyrimidine

Spectre d'activité contre le paludisme humain

1) Sporozoïtes 2) Formes exoérythrocytaires primaires 3) Formes sanguines asexuées 4) Gamétocytes 5) Formes exoérythrocytaires latentes	Activité probablement semblable à celle de la pyriméthamine, mais jusqu'ici seule l'activité contre les formes sanguines asexuées a été étudiée de façon critique.

6) Paludisme en général : Le triméthoprime est un inhibiteur de la dihydrofolate-réductase mais se lie beaucoup moins à cette enzyme des plasmodiums que la pyriméthamine ou le cycloguanil, métabolite du proguanil. Il présente une assez grande affinité pour la dihydrofolate-réductase des bactéries et est donc utilisé en association avec un sulfamide de demi-vie aussi brève (sulfaméthoxazole) pour le traitement de certaines infections bactériennes résistantes aux antibiotiques, où il s'avère très efficace. Comme il a été démontré que le triméthoprime est doué d'activité clinique contre *P. falciparum*, il est utilisé comme antipaludique, en association avec un sulfamide (sulfalène) (voir page 139).

Pharmacocinétique

Après administration par voie orale d'une dose unique, les concentrations maximales ont été atteintes en 2 à 3 heures, la concentration de 9,5 mg/l étant atteinte après une dose unique de 800 à 1200 mg chez six sujets. La demi-vie biologique du triméthoprime dans le sérum a été de 16,5 heures et de 21,3 heures, respectivement, chez les sujets ayant reçu la dose la plus faible et la dose la plus forte. L'excrétion est principalement urinaire. Le

tableau 4 compare l'activité inhibitrice du triméthoprime, de la pyriméthamine et du cycloguanil sur la dihydrofolate-réductase extraite d'*Escherichia coli*, d'érythrocytes de souris et de *P. berghei*.

TABLEAU 4. INHIBITION *IN VITRO* DES DIHYDROFOLATE-RÉDUCTASES PAR DIVERS ANTIPALUDIQUES [1]

Composé	Concentrations nécessaires pour inhiber à 50 % les enzymes de diverses sources ($\times 10^{-8}$ mol/l)		
	Hématies de souris	*E. coli*	*P. berghei*
Pyriméthamine	100	250	~ 0,05
Cycloguanil	160	?	0,36
Triméthoprime	> 100 000	0,5	7,0

[1] D'après Ferone et al., 1969.

Tolérance et toxicité

L'administration quotidienne de doses de 2 g peut engendrer une anorexie, des nausées ou des vomissements, troubles qui peuvent être atténués par l'administration de doses fractionnées. Une dose de 2 g est supérieure à celle qui est utilisée pour la prévention ou le traitement du paludisme; le médicament est, sinon, bien toléré. Une administration prolongée peut entraîner une légère leucopénie du type généralement associé à l'administration prolongée d'inhibiteurs de la dihydrofolate-réductase. L'administration de doses élevées aux animaux d'expérience a des effets tératogènes qui peuvent être limités par l'administration d'acide folinique au cours de la gestation.

Contre-indications

Voir les remarques sur la pyriméthamine. Puisque l'expérience montre que la pyriméthamine peut être administrée sans danger pendant la grossesse, il est préférable de la prescrire plutôt que le triméthoprime aux femmes en âge de procréer ou aux femmes enceintes.

Sels d'usage courant

Le triméthoprime est employé sous forme de base. Il est conseillé de ne pas l'utiliser seul mais en association avec le sulfalène (page 139).

Sulfamides et sulfones

Structure

Sulfadiazine
sulfanilamido-2 pyrimidine

Sulfadoxine
(amino-4 benzène sulfonyl)-6
diméthoxy-4,5 pyrimidine

Sulfalène
(amino-4 benzène sulfonyl)-2
méthoxy-3 pyrazine

Dapsone
diamino-4,4' diphénylsulfone

Acédapsone
sulfonyl-4,4' bis (acétanilide)

Spectre d'activité contre le paludisme humain

1) Sporozoïtes : Inactifs.

2) Formes exoérythrocytaires primaires : Probablement inactifs contre tous les types de paludisme.

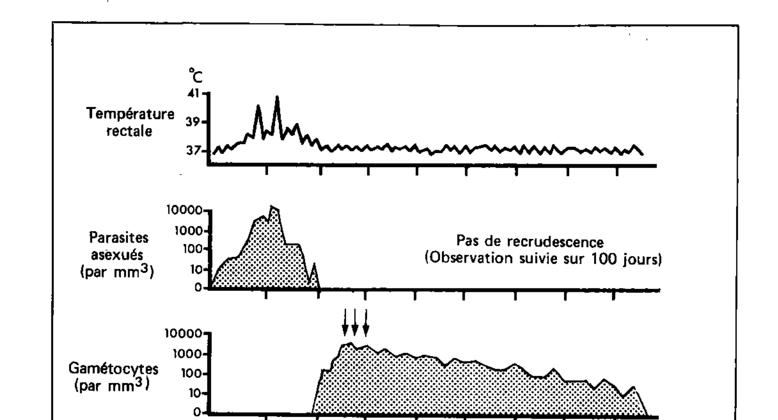
3) Formes sanguines asexuées : Les sulfamides et les sulfones sont très efficaces contre les formes sanguines asexuées de *P. falciparum* mais le sont moins contre celles des autres espèces. Ils permettent d'obtenir la *guérison clinique* du paludisme à falciparum mais, même dans le cas de cette infection, leur action est trop lente pour qu'ils puissent être utilisés seuls. Ils sont aussi des agents *clinoprophylactiques* efficaces mais ils ne devraient pas être utilisés dans ce seul but à cause de la rapidité avec laquelle peut apparaître une pharmacorésistance. Ils provoquent des modifications morphologiques des schizontes en développement assez semblables à celles qu'entraîne le proguanil.

4) Gamétocytes : Lorsqu'ils sont administrés seuls aux malades atteints de paludisme à falciparum, les sulfamides et les sulfones semblent susciter une production accrue de gamétocytes (Fig. 22), mais ceux-ci ne sont pas nécessairement infectants pour les moustiques. Dans le paludisme expérimental des rongeurs, les sulfamides exercent une action *sporontocide* contre les plasmodiums chez le moustique.

5) Formes exoérythrocytaires latentes : Inactifs. Ils n'entraînent ni la *guérison radicale* ni la *guérison par prophylaxie clinique* du paludisme à vivax.

6) Paludisme en général : Les plasmodiums, comme de nombreuses bactéries, ne peuvent utiliser l'acide folique préformé et ont besoin d'acide

Fig. 22. Action d'un analogue de la DDS utilisé seul contre une souche malaise (Camp) de *P. falciparum* chez un sujet non immun [1]



[1] L'administration quotidienne de 660 mg du médicament pendant 10 jours a entraîné une disparition *progressive* des parasites asexués et une guérison radicale, mais une forte gamétocytémie s'est manifestée. Les moustiques qui ont été alimentés aux moments indiqués par les flèches n'ont pas été infectés.

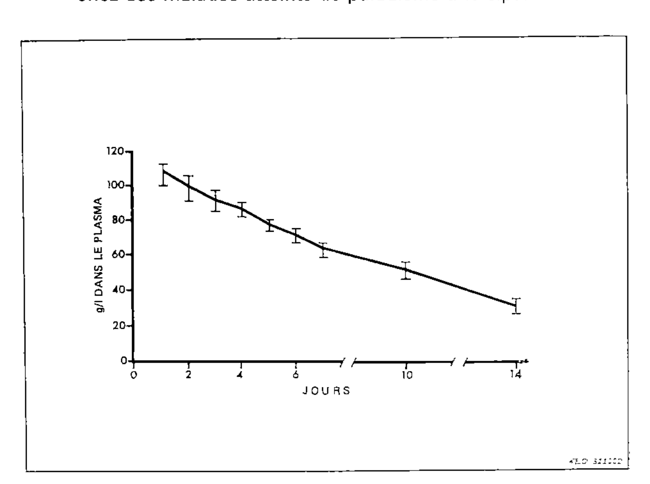
D'après Powell, R. D. et al. (1966). *Proceedings of the Third International Pharmacology Meeting, São Paulo, 1966.* Vol. 1, p. 39.

para-aminobenzoïque comme substrat pour le synthétiser. Les sulfamides et les sulfones s'opposent à l'utilisation de ce substrat. La pyriméthamine et le proguanil (ainsi que les composés apparentés) inhibent la synthèse des folates à un stade ultérieur, médié par la dihydrofolate-réductase. Administrés en même temps que ces composés, les sulfamides ou les sulfones peuvent potentialiser l'action des inhibiteurs de la dihydrofolate-réductase. Cette potentialisation peut être si forte que l'association peut se révéler efficace contre des souches de micro-organismes qui sont résistantes à chacun des composés utilisé seul. Cependant, les plasmodiums peuvent rapidement acquérir une résistance aux composés de l'un ou l'autre groupe employés seuls. En matière de toxicité, les sulfamides et les sulfones présentent les inconvénients d'ordre général de ce groupe de composés (voir ci-après).

Pharmacocinétique

Le taux d'absorption et d'excrétion des différents sulfamides, après administration par voie orale, varie considérablement en fonction de plusieurs facteurs, notamment la mesure dans laquelle ils sont liés aux protéines et métabolisés. Ils sont surtout excrétés dans les urines sous forme de métabolites. Les deux composés actuellement utilisés comme antipaludiques sont la sulfadoxine (Fig. 23) et le sulfalène, qui ont tous deux une demi-vie prolongée chez l'homme.

Fig. 23. Teneur du plasma en sulfadoxine
chez des malades atteints de paludisme à falciparum[1]



[1] Concentration de sulfamides « libres » (concentration moyenne ± E.T.) après l'administration *per os* d'une dose unique de 1 g de sulfadoxine ainsi que de pyriméthamine et de quinine à 15 malades. La demi-vie plasmatique (200 heures environ) reflète la lenteur de l'élimination du médicament dans l'urine.
D'après Brooks, M. H. et al. (1969)
Clinical pharmacology and therapeutics, **10** : 85.

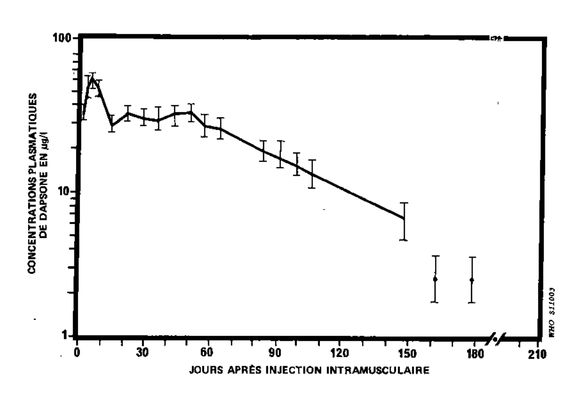
On estime que la demi-vie de la sulfadoxine peut aller de 100 à 200 heures. Seule une faible proportion est métabolisée, 5 % environ en dérivé acétyl-4 et 2 à 3 % en glucuronide. Le sulfalène est un autre sulfamide à demi-vie prolongée (65 heures) chez l'homme. Ces deux composés sont utilisés en association avec la pyriméthamine (voir chapitre 6), dont la demi-vie est également longue, dans des proportions fixes.

La dapsone, qui est une sulfone, est bien absorbée par voie orale, les concentrations sériques maximales étant atteintes au bout de 3 à 6 heures. La demi-vie moyenne de la dapsone, après administration par voie orale d'une dose unique, est d'environ 28 heures. Le dérivé diacétylé de la dapsone, l'acédapsone, est peu soluble. Administrée par voie intramuscu-

laire chez l'homme, une dose de 300 mg a une demi-vie de 42,6 jours en moyenne. L'acédapsone se dissout lentement à partir du point d'injection et elle est désacétylée en sulfone monoacétylée et en dapsone, toutes deux actives.

De récentes études ont révélé l'existence d'un important facteur génétique qui détermine la vitesse à laquelle différents individus acétylent les sulfamides, les « acétyleurs rapides » réduisant l'efficacité de ces composés plus vite que les « acétyleurs lents ». Plus que l'apparition de plasmodiums résistants aux médicaments, ce facteur peut expliquer certains échecs apparents de ces médicaments contre le paludisme à falciparum. Cette hypothèse est toutefois contestée par certains spécialistes. Comme les sulfones sont métabolisées de différentes manières, il se peut que ce facteur n'intervienne pas avec la dapsone ou l'acédapsone (Fig. 24).

Fig. 24. Diminution des teneurs plasmatiques à la suite de l'injection intramusculaire d'une dose unique de 300 mg d'acédapsone chez l'homme [1].



[1] Le trait gras indique les valeurs moyennes ± E.T. calculées pour 5 hommes entre les jours 0 et 57, et pour 4 hommes entre les jours 64 et 232.
Redessiné d'après Glasko, A. J. et al. (1968). *American journal of tropical medicine and hygiene,* **17** : 465.

Tolérance et toxicité

Correctement dosés, la sulfadoxine et le sulfalène sont bien tolérés en général mais ils peuvent, comme tous les sulfamides, entraîner des effets secondaires chez certaines personnes. Il se produit parfois des réactions cutanées sous forme d'urticaire. Des réactions plus graves, du type Stevens-Johnson, ont été rarement enregistrées, et seulement à la suite de surdosages massifs. Les effets indésirables sur le système hématopoïétique ont été généralement peu nombreux et limités à une légère baisse de la numération granulocytaire, bien qu'on ait pu aussi observer certains effets plus graves, notamment une agranulocytose. Il ne faut pas perdre de vue que ces composés ont une longue demi-vie et qu'ils sont administrés à des

doses beaucoup plus faibles que les anciens sulfamides, qui étaient rapidement excrétés.

Tant les sulfamides que les sulfones peuvent précipiter l'hémolyse chez les sujets qui présentent un déficit en G6PD. Ils peuvent aussi entraîner une méthémoglobinémie chez les sujets qui présentent un déficit héréditaire en méthémoglobine-réductase à NADH. Comme la primaquine peut aussi précipiter ces effets, il faut être particulièrement attentif lorsque des sulfamides ou de la dapsone sont administrés après un traitement à la primaquine ou en même temps que celui-ci (voir fig. 12, page 68).

Contre-indications

Les sulfamides et les sulfones sont contre-indiqués chez les sujets qui se sont révélés hypersensibles ainsi que chez les prématurés ou les nouveaux-nés pendant le premier mois. Bien qu'on n'ait pas signalé d'effets tératogènes de la sulfadoxine ou du sulfalène, il est généralement recommandé d'éviter d'administrer ces composés pendant les trois premiers mois de la grossesse (voir aussi page 85 au sujet de la pyriméthamine). Les sulfones semblent ne pas présenter ce risque potentiel.

Sels d'usage courant

Les sulfamides et les sulfones sont administrés sous forme de base (voir annexe 3).

Tétracyclines[1]

Structure

Tétracycline

diméthylamino-4 octahydro-1,4 4a,5,5a,6,11,12a pentahydroxy-3,6, 10,12,12a méthyl-6 dioxo-1,11 naphtacène-carboxamide-2

Doxycycline

diméthylamino-4 octahydro-1,4, 4a,5,5a,6,11,12a pentahydroxy-3, 5,10,12,12a méthyl-6 dioxo-1,11 naphtacène-carboxamide-2

[1] Y compris leurs dérivés, comme la doxycycline et la minocycline.

Minocycline

bis (diméthylamino)-4,7 octahydro-1, 4,4a,5,5a,6,11,12a tétrahydroxy-3, 10,12,12a dioxo-1,11 naphtacène-carboxamide-2

Spectre d'activité contre le paludisme humain

1) Sporozoïtes : Activité inconnue.

2) Formes érythrocytaires primaires : Les tétracyclines sont efficaces contre les formes exoérythrocytaires primaires de *P. falciparum*, même lorsqu'elles ne sont administrées que quatre jours après l'inoculation des sporozoïtes infectieux (cependant, l'utilisation d'antibiotiques pour *l'étioprophylaxie* du paludisme n'est *pas* recommandée selon le principe général que ces composés devraient être réservés au traitement dans les conditions spéciales indiquées au paragraphe 6) ci-après). L'activité des tétracyclines contre les formes exoérythrocytaires primaires d'autres espèces de parasites du paludisme humain n'a pas été suffisamment étudiée. La tétracycline s'est avérée efficace contre *P. vivax* chez le chimpanzé et *P. cynomolgi* chez le singe rhésus.

3) Formes sanguines asexuées : Les tétracyclines exercent une puissante action schizontocide contre les formes sanguines de *P. falciparum*, y compris dans les infections dues à des souches résistantes aux amino-4 quinoléines et aux inhibiteurs de la dihydrofolate-réductase. Elles peuvent être utilisées pour le traitement de l'infection à falciparum résistante à ces médicaments, mais comme la disparition de la fièvre et de la parasitémie est assez lente, elles devraient toujours être associées à la quinine. La valeur des tétracyclines comme schizontocides sanguins d'autres espèces de paludisme humain n'est pas encore bien établie.

4) Gamétocytes : Les tétracyclines ne semblent pas avoir d'activité gamétocytocide contre *P. falciparum*. On ne dispose pas de données concernant les autres espèces.

5) Formes exoérythrocytaires latentes : Les tétracyclines ne permettent apparemment pas une *guérison radicale* du paludisme à vivax.

6) Paludisme en général : Les tétracyclines sont de puissants agents antibactériens et leur usage devrait être limité, autant que possible, au traitement des infections bactériennes causées par des organismes dont il est démontré qu'ils sont sensibles à la tétracycline. Il est tout à fait inutile de traiter par les antibiotiques des infections autres que le paludisme à falciparum et, même dans ce cas, il conviendrait de réserver les tétracyclines pour lutter contre les souches qui résistent aux antipaludiques standard comme la chloroquine lorsque i) aucun autre médicament n'est disponible (par exemple quinine ou sulfadoxine-pyriméthamine), ou ii) le malade est hypersensible aux sulfamides, ou bien iii) l'infection n'a pas répondu de

manière satisfaisante au traitement par des associations sulfamides/pyriméthamine.

Les tétracyclines s'opposent à la synthèse des protéines dans les bactéries probablement en empêchant la formation de liaisons peptidiques. On n'a pas encore déterminé leur principal mode d'action contre les plasmodiums.

Pharmacologie

La plupart des tétracyclines sont des substances cristallines, amphotères et peu solubles. Les chlorhydrates, plus solubles, sont les composés les plus utilisés en thérapeutique. La stabilité des composés varie énormément. Leur absorption se fait à tous les niveaux du transit alimentaire mais seule une partie du composé est absorbée. La courbe sanguine décrit un plateau croissant légèrement pendant 3-4 heures et décroissant encore plus lentement. Les tétracyclines sont excrétées facilement à la fois dans la bile et dans les urines. L'excrétion urinaire élimine 20 % environ d'une dose moyenne administrée par voie orale. Des solutions appropriées peuvent être administrées en goutte-à-goutte intraveineux lent.

La pharmacocinétique des tétracyclines dépend du composé utilisé. Pour plus de détails, se référer aux travaux classiques sur le sujet (Garrod et al., 1973; Goodman & Gilman, 1975).

Tolérance et toxicité

La tétracycline, à la dose parfois administrée par voie orale pour le traitement du paludisme (par exemple 250 mg quatre fois par jour pendant un maximum de 7 jours) peut entraîner des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Les dérivés plus récents, comme la doxycycline et la minocycline, sont administrés à des doses plus faibles et sont généralement mieux tolérés.

Les tétracyclines ont parfois des effets indésirables plus graves sur la peau, les muqueuses et le tube digestif. Les complexes formés avec la tétracycline peuvent d'autre part se déposer sur les dents et les os pendant leur période de croissance; il faut donc éviter d'en donner aux femmes enceintes après le quatrième mois, aux nourrissons et aux jeunes enfants.

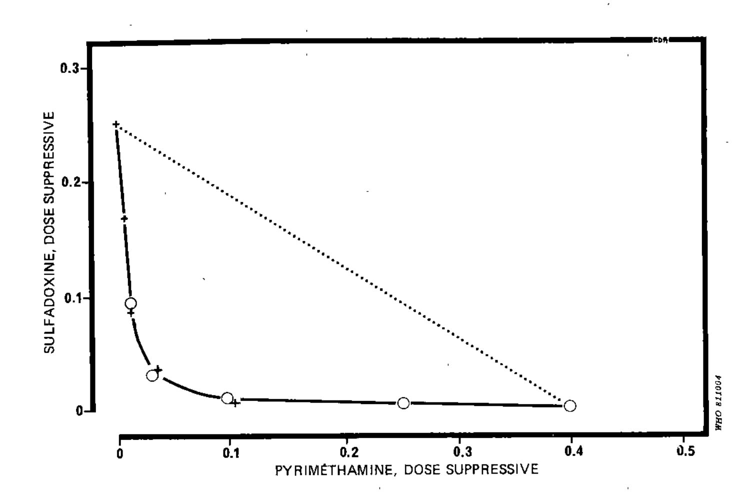
D'autres contre-indications à l'usage des tétracyclines et des antibiotiques apparentés pour le traitement du paludisme sont mentionnées au chapitre 6.

Associations potentialisantes de composés antipaludiques

Observations générales

On a déjà mentionné la potentialisation que permet d'obtenir l'administration simultanée d'un sulfamide ou d'une sulfone et d'un inhibiteur de la dihydrofolate-réductase. Ce phénomène peut être aisément mis en évidence chez les modèles animaux expérimentaux (Fig. 25).

Fig. 25. Potentialisation de l'action suppressive de la sulfadoxine et de la pyriméthamine contre *P. berghei* chez la souris [1]



[1] L'abscisse et l'ordonnée indiquent les doses quotidiennes (en mg/kg) administrées pendant 4 jours successifs. On a porté sur le graphique les valeurs calculées de la dose suppressive 90 % (DE_{90}) obtenues lors de l'administration d'une dose fixe de sulfadoxine en association avec des doses diverses de pyriméthamine (+) ou lors de l'administration d'une dose fixe de pyriméthamine en association avec des doses diverses de sulfadoxine (0). Un simple effet cumulatif serait constaté si tous les points tombaient sur le trait en pointillé ou à proximité. Le tracé de la courbe nettement en-dessous de ce trait est révélateur d'une potentialisation marquée.

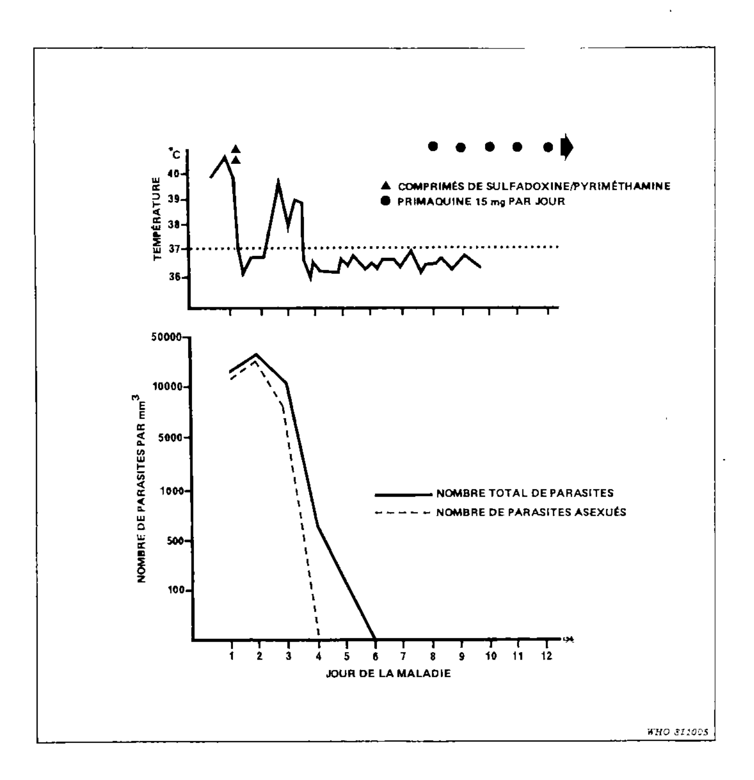
D'après Peters, W. H. (1968) *Annals of tropical medicine and parasitology,* **62** : 488

La potentialisation peut être si forte que l'association de médicaments est efficace contre des souches de *Plasmodium* qui sont résistantes à chacun des éléments. Ces associations ont en outre deux avantages : i) il est possible de réduire la dose de chaque élément, et ii) l'usage suivi de l'association chez un individu ou dans une communauté réduit les risques d'apparition chez les parasites d'une résistance aux éléments de l'association. L'association peut aussi être plus efficace que les éléments qui la composent contre certaines formes parasitaires (par exemple les schizontes pré-érythrocytaires de *P. vivax*). (Fig. 26).

Choix des associations

Il importe que les éléments des associations potentialisantes aient des demi-vies aussi voisines que possible et qu'ils soient administrés dans des proportions optimales. Il faut toutefois reconnaître qu'aucune de ces deux

Fig. 26. Réponse, chez un malade de Sumatra, d'une parasitémie à *P. vivax*[1]



[1]Association de 1 g de sulfadoxine et de 50 mg de pyriméthamine administrés en une dose unique. On notera que le nombre de parasites asexués a augmenté pendant les 24 heures qui ont suivi l'administration du médicament. Des trophozoïtes du dernier stade ou préschizontes présentant des anomalies ont été observés au bout de 48 heures.
D'après Ebisawa, I. et al. (1974)
Japanese journal of experimental medicine, **44** : 151

conditions n'a fait l'objet d'un examen critique pour la plupart des associations indiquées au tableau 5.

Lorsque les demi-vies des deux éléments ne sont pas suffisamment proches l'une de l'autre, la fréquence d'administration prophylactique de l'association devra être ajustée en fonction de celle de l'élément qui s'élimine le plus rapidement; en effet, lorsque la concentration de ce dernier sera tombée au-dessous du seuil d'efficacité, l'effet prophylactique ne reposera plus que sur le second élément.

Tolérance et toxicité

Voir les sections concernant les différents composés. Aux doses recommandées pour la prophylaxie ou le traitement du paludisme, les associa-

TABLEAU 5. DEMI-VIE ESTIMATIVE DES COMPOSÉS UTILISÉS DANS DES ASSOCIATIONS MÉDICAMENTEUSES POTENTIALISANTES ET PROPORTIONS DE CES COMPOSÉS

Composé	Demi-vie	Proportions
Pyriméthamine + sulfadoxine	96-192 heures 100-200 heures	1 : 20
Pyriméthamine + sulfalène	96-192 heures 65 heures	1 : 20
Pyriméthamine + dapsone	96-192 heures 17-33 heures	1 : 8
Triméthoprime + sulfalène	< 16.5 heures 65 heures	2 : 1
Embonate de cycloguanil + acédapsone	~ 100-140 jours ~ 43 jours	1 : 1
Proguanil + dapsone	? 24 heures 17-33 heures	8 : 1

tions de la pyriméthamine avec la sulfadoxine, le sulfalène ou la dapsone sont remarquablement bien tolérées. On a observé quelques effets secondaires du genre de ceux qu'on peut attendre avec les différents éléments, comme de légères céphalées, des nausées et parfois des vomissements, et rarement des réactions cutanées allergiques. L'usage prolongé de ces associations à titre prophylactique s'est parfois accompagné d'une légère baisse de la numération leucocytaire, mais celle-ci est redevenue normale après l'administration d'acide folinique ou l'arrêt du traitement. Les valeurs de l'hématocrite ont même augmenté au cours de certaines études effectuées sur le terrain, en partie probablement à cause de la réduction de l'incidence de la parasitémie palustre et de l'hémolyse qui lui est associée.

Contre-indications

Voir les sections relatives aux différents composés.

Sels d'usage courant et données physiques

Voir annexe 3.

CHAPITRE 4

NOUVEAUX ANTIPALUDIQUES À L'ESSAI

Tendances générales

La mise au point de nouveaux antipaludiques s'est nettement ralentie après l'adoption de la chloroquine pour le traitement et pour la prévention de toutes les formes de paludisme et celle de la primaquine pour la guérison radicale du paludisme à rechutes. Cependant, la découverte au début des années 60 de souches de *P. falciparum* résistantes à la chloroquine a entraîné un regain d'intérêt pour la chimiothérapie du paludisme et de nouvelles recherches ont été entreprises par plusieurs organismes publics et privés. Ces dernières années, le Programme spécial PNUD/Banque mondiale/OMS de recherche et de formation concernant les maladies tropicales s'est efforcé de favoriser les échanges d'informations entre ces organismes. En outre, le Programme spécial étudie la possibilité d'améliorer les médicaments existants afin de rendre possible leur administration systématique et de développer les nouveaux médicaments qui viendront à être découverts.

L'essentiel de la recherche sur les nouveaux antipaludiques a été résumé dans le rapport de la réunion du Groupe scientifique OMS de la chimiothérapie du paludisme (1973) et dans les rapports des deux réunions sur la chimiothérapie du paludisme organisées par le Programme spécial PNUD/Banque mondiale/OMS de recherche et de formation concernant les maladies tropicales.[1,2] On ne mentionnera ici que quelques-unes de ces études, le lecteur qui désire de plus amples renseignements pouvant se reporter aux rapports eux-mêmes.

Il semble que ce soit le programme de recherche mené à grande échelle sous les auspices du Gouvernement des Etats-Unis d'Amérique qui offre les plus belles perspectives de découverte de nouveaux composés antipaludiques. Depuis 1963, date de début du programme de recherche de l'armée des Etats-Unis sur le paludisme, plus de 250 000 substances chimiques différentes ont fait l'objet d'un examen visant à déterminer leur efficacité

---

[1] Rapport de la première réunion d'un groupe spécial chargé de la chimiothérapie du paludisme (document OMS non publié TDR/CM/76.1, en anglais seulement).

[2] Rapport du deuxième groupe de travail scientifique de la chimiothérapie du paludisme (document OMS non publié TDR/CHEMAL-SWG(2)/78.3, en anglais seulement).

antipaludique. Trois pour cent environ, soit 7500, ont fait preuve d'une activité certaine dans les systèmes d'essais primaires sur l'animal.

Les méthodes employées dans ce vaste programme de recherche sont d'un grand intérêt. Les composés sont d'abord sélectionnés par la Division of Experimental Therapeutics du Walter Reed Army Institute of Research d'après les résultats d'études d'efficacité antipaludique faites sur divers systèmes primaires et secondaires d'épreuve, une attention particulière étant accordée aux souches résistantes de plasmodiums humains chez le nyctipithèque *(Aotus trivirgatus)* et *in vitro*. Chaque fois que possible, plusieurs composés de structure semblable sont évalués parallèlement et les analogues les plus actifs sont retenus. Un lot du composé sélectionné est alors préparé, et sa composition, sa pureté et sa stabilité sont évaluées par des essais indépendants.

Des études de tolérance aiguë et subaiguë sont effectuées sur deux espèces animales au moins. Dans certains cas, les résultats d'études cliniques de routine et l'expérience acquise au sujet de composés similaires montre la nécessité d'investigations pharmacologiques spéciales comprenant des épreuves de phototoxicité ou de toxicité cardiovasculaire. Les données précliniques sont ensuite évaluées pour déterminer le rapport risque-avantages du composé. Si des essais sur l'homme sont recommandés, on détermine pour le composé considéré la posologie à appliquer, ainsi que les études cliniques et les examens de laboratoire à pratiquer. L'ensemble des données recueillies est alors passé en revue par quatre groupes de spécialistes scientifiques, dont l'un examine les implications éthiques et s'assure que les sujets sont pleinement informés et consentent de leur plein gré à subir l'épreuve. Les résultats des essais sont contrôlés en permanence. Les composés ayant fait preuve d'une plus grande activité thérapeutique ou d'une plus faible toxicité que les médicaments existants font l'objet d'essais plus poussés.

En 1979, 43 composés chimiques différents et quatre associations de composés avaient été retenus pour faire l'objet d'essais cliniques. Des centaines d'autres avaient fait preuve de degrés divers d'activité dans un ou plusieurs systèmes d'épreuve, mais seuls les plus actifs, dans chaque classe de composés, avaient été sélectionnés.

Nombre des composés essayés ont été abandonnés soit à cause de réactions d'intolérance, soit parce qu'on découvre sans cesse des médicaments encore plus actifs, et qu'on élimine donc ceux qui le sont moins. A l'heure actuelle, il n'est pas possible de prévoir quels seront les composés qui figureront en définitive sur la liste des médicaments antipaludiques fiables.

La présente revue ne porte que sur certains des groupes chimiques les plus actifs et on ne présentera de données concernant tels ou tels médicaments que pour autant qu'ils sont jugés représentatifs du groupe auquel ils appartiennent.

Dans la discussion des caractéristiques de plusieurs antipaludiques nouveaux, les tableaux indiquent l'efficacité antiplasmodique de certains com-

posés. Le sigle SN désigne le numéro de série (Serial Number) figurant dans *Survey of Antimalarial Drugs, 1941-1945*, et WR est la désignation adoptée par le Walter Reed Army Institute of Research pour les composés retenus. Toutes les substitutions structurelles non spécifiées sont marquées H. Les DC_{50} primaires pour la souris ont été calculées d'après la transformation probit de l'activité antipaludique (dose-réponse) contre *P. berghei* chez les souris. Les DC_{50} pour les nyctipithèques ont été calculées de la même façon d'après l'activité antipaludique contre *P. falciparum* chez ces singes. La dose curative pour l'homme correspond à la dose totale nécessaire pour exercer un effet curatif contre *P. falciparum*. Les espaces laissés en blanc indiquent que le médicament n'a pas subi d'essais dans ce système.

Phénanthryl-9 carbinols

Médicament	*Substitutions*	*DC_{50} primaire pour la souris (mg/kg)*	*DC_{50} pour le nyctipithèque (mg/kg)*	*Dose curative pour l'homme (g/homme)*
SN 8867	R = $CH_2N[(CH_2)_8CH_3]_2$	458		
SN 9160	6 = Cl; R = $CH_2N[(CH_2)_6CH_3]_2$	>640		
WR 33063	6 = Br; R = $CH_2N[(CH_2)_6CH_3]_2$	462	4300	9,6
WR 122455	3 = CF_3; 6 = CF_3; R =	30,4	16,7	1,4
WR 171669	1 = Cl; 3 = Cl; 6 = CF_3 R = $(CH_2)_2N(C_4H_9)_2$	15,0	58,2	3,0

1) *Observations générales.* Cinq composés de la série des phénanthryl-9 carbinols ont fait l'objet d'essais visant à déterminer leur action antipaludique chez l'homme. Les deux premiers (SN 8867 et SN 9160) ont été essayés contre des infections à vivax induites par des injections de sang chez des volontaires pendant la Deuxième Guerre mondiale et ont fait preuve d'une bonne activité comme schizontocides sanguins. Le troisième (WR 33 063) a été essayé contre le paludisme à falciparum pharmacorésistant contracté naturellement au Viet Nam et en Thaïlande; les essais ont révélé qu'il agissait rapidement et qu'il surclassait tous les antipaludiques utilisables à l'époque contre ces souches résistantes. Le quatrième et le cinquième (WR 122 455 et WR 171 669) n'ont été étudiés que chez des volontaires mais l'un et l'autre se sont révélés encore plus actifs contre le paludisme dû à des souches polyrésistantes de *P. falciparum*.

2) *Spectre d'activité.* Les phénanthryl-9 carbinols sont efficaces contre les formes érythrocytaires de toutes les espèces de paludisme contre lesquelles ils ont été essayés. Ils sont inefficaces contre les formes exoérythrocytaires. Les études *in vitro* sur les formes intraérythrocytaires de *P. falciparum* ne révèlent pas de résistance croisée lorsque ces composés sont essayés contre des souches résistantes aux antipaludiques d'usage courant.

3) *Toxicité.* En règle générale, les phénanthryl-9 carbinols sont bien tolérés par l'homme. Ce sont ordinairement des symptômes gastro-intestinaux (crampes abdominales, nausées ou diarrhée) qui obligent à limiter la dose. Certains phénanthryl-9 carbinols se sont révélés phototoxiques chez des animaux, mais aucun effet de ce genre n'a été observé avec ceux qui ont été essayés sur l'homme. Il est cependant à noter que le premier produit étudié (SN 8867) a provoqué une éruption cutanée chez trois sujets.

4) *Pharmacologie.* Il ressort des études faites sur l'animal que les phénanthryl-9 carbinols sont peu absorbés et sont excrétés en grande partie dans la bile, la majeure partie du médicament administré par voie orale étant évacuée dans les matières fécales. Il semble que le WR 122 455 ait une demi-vie un peu plus longue, puisque des concentrations plasmatiques mesurables persistent chez l'animal pendant plusieurs jours. Ces produits n'ont pas fait l'objet d'études pharmacocinétiques chez l'homme.

5) *Résultats cliniques.* Le WR 33063, administré à raison de 1,6 g par jour pendant 6 jours, a été uniformément efficace chez des volontaires infectés par des souches pharmacosensibles de *P. falciparum* et a guéri 80 % environ des volontaires infectés par des souches polyrésistantes. Des doses légèrement plus élevées ont guéri les 13 malades qui avaient contracté naturellement le paludisme à falciparum dans le Sud-Est asiatique et chez lesquels des traitements répétés par les antipaludiques classiques étaient restés sans effet. Des études faites sur des malades semi-immuns et non immuns du Sud-Est asiatique ont montré un taux de guérison moyen de 90 % avec un seul traitement.

Le WR 122 455 et le WR 171 669 n'ont été évalués que chez des volontaires atteints d'infections provoquées. Des doses quotidiennes de 500 mg de WR 122 455 ou de 1 g de WR 171 669 pendant trois jours, ou des doses plus fortes, ont été uniformément efficaces contre une infection pharmacorésistante à falciparum chez les quelques volontaires sur lesquels ces médicaments ont été essayés.

Quinolyl-4 carbinols

HOCHR

6 — N — 2

8

Médicament	*Substitutions*	*DC_{50} primaire pour la souris (mg/kg)*	*DC_{50} pour le nycti-pithèque (mg/kg)*	*Dose curative pour l'homme (g/homme)*
SN 10275	6 = Cl; 8 = Cl; R = N H 2 = C_6H_5;	42,0	18	
quinine	6 = CH_3O; R = N —CH=CH$_2$	1300	297	19,5
WR 30090	6 = Cl; 8 = Cl; 2 = Cl —Cl R = $CH_2N[(CH_2)_3CH_3]_2$	34,7	114	4,8
méfloquine	2 = CF_3; 8 = CF_3; R = N H	54,5	7,3	1,5
WR 184806	2 = CF_3; 8 = CF_3; R = $(CH_2)_2$ $NHC(CH_3)_3$	298	38	
WR 226 253	2 = CF_3; 6 = Cl; 8 = Cl; R = N H	167	5,3	

1) *Observations générales.* En dehors des isomères de la quinine, 14 quinolyl-4 carbinols ont été évalués pour déterminer leur action antipaludique chez l'homme, et il est prévu d'évaluer d'autres dérivés actifs de ce groupe. Douze de ces composés ont été essayés contre des infections à vivax provoquées par des injections de sang chez des volontaires pendant la Deuxième Guerre mondiale. Le plus actif, le SN 10275, était un bon schizontocide sanguin mais sa phototoxicité en limitait considérablement l'usage clinique. Les deux quinolyl-4 carbinols les plus récents, le WR 30090 et le WR 142490 (méfloquine), se sont révélés très actifs contre des infections aiguës dues à des souches pharmacorésistantes de *P. falciparum* qui avaient été contractées naturellement en Asie du Sud-Est. La méfloquine, administrée par voie orale en dose unique, a permis d'obtenir la guérison dans presque tous les cas. Elle a d'autre part fait preuve d'une excellente efficacité clinoprophylactique lorsqu'elle a été administrée une fois par semaine ou par quinzaine contre des infections pharmacorésistantes à falciparum et à vivax.

2) *Spectre d'activité.* Les quinolyl-4 carbinols sont efficaces contre les formes érythrocytaires de toutes les espèces de plasmodiums. Leur mode d'action n'est pas connu. A la différence de la chloroquine, la méfloquine, qui est le médicament le plus actif de cette série, ne se lie pas à l'ADN. Les

études *in vitro* sur les formes intraérythrocytaires de *P. falciparum* ne révèlent pas de résistance croisée lorsque ces composés sont essayés contre des souches résistantes aux antipaludiques d'usage courant. Les quinolyl-4 carbinols sont inefficaces contre les formes exoérythrocytaires.

3) *Toxicité.* Les quinolyl-4 carbinols sont généralement bien tolérés par l'homme. Les symptômes habituels de toxicité de la quinine n'ont pas été observés jusqu'ici avec ces analogues plus récents. Cependant, l'administration par voie orale de doses uniques plus fortes que celles qui sont nécessaires pour guérir le paludisme ont entraîné des étourdissements et parfois des symptômes gastro-intestinaux. La phototoxicité du SN 10275 était un sérieux effet secondaire, mais il n'y a pas eu de manifestation clinique de cet effet avec les nouveaux analogues, hormis quelques éruptions cutanées. L'administration répétée de doses quotidiennes élevées de méfloquine à des rats semble avoir causé des anomalies histologiques de la rétine et des atteintes réversibles de l'épididyme chez les mâles.

4) *Pharmacologie.* Les quinolyl-4 carbinols semblent être un peu mieux absorbés que les phénanthryl-9 carbinols. Comme ces derniers, ils sont apparemment excrétés dans la bile. Leur durée d'action est variable, le SN 10275 et la méfloquine exerçant un effet prolongé. La demi-vie du WR 30090 est d'à peu près 24 heures et celle de la méfloquine de 2 semaines environ.

5) *Résultats cliniques.* A raison de 0,7 g par jour pendant six jours, le WR 30090 a été uniformément efficace chez des volontaires infectés par des souches sensibles de *P. falciparum* et a guéri 90 % environ des volontaires infectés par des souches polyrésistantes. A cette même dose, il a d'autre part guéri sept malades atteints de paludisme à falciparum contracté naturellement dans le Sud-Est asiatique, qui avaient eu de multiples recrudescences à la suite de traitements classiques. D'autres études faites sur des sujets semi-immuns et non immuns atteints d'infections aiguës à falciparum contractées naturellement dans le Sud-Est asiatique ont révélé un taux de guérison moyen de 90 % après un seul traitement.

Administrée à dose unique de 1,5 g, la méfloquine a uniformément permis de guérir des volontaires infectés par des souches polyrésistantes de paludisme à falciparum. Les études effectuées sur des malades semi-immuns en Thaïlande ont montré que cette dose était efficace à près de 100 % pour guérir les infections naturelles dues à des souches pharmacorésistantes de *P. falciparum*. Une vaste étude portant sur près de 500 sujets a révélé que l'administration à titre clinoprophylactique de petites doses de méfloquine, une fois par semaine ou par quinzaine, prévenait les accès de paludisme à vivax et à falciparum.

Pyridine-4 carbinols

1) *Observations générales.* L'activité antipaludique des pyridine carbinols chez l'homme n'a pas fait l'objet d'essais. Toutefois, nombre de ces

HOCHR (pyridine, positions 6 et 2)

Médicament	Substitutions	DC_{50} primaire pour la souris (mg/kg)	DC_{50} pour le nycti-pithèque (mg/kg)
WR 172435	2 et 6 = —C_6H_4—CF_3 R = $(CH_2)_2N(C_4H_9)_2$	28,5	22,0
WR 180 409	2 = CF_3; 6 = —C_6H_4—CF_3 R = pipéridyle (N—H)	50,0	18,6

composés sont efficaces sur des modèles animaux du paludisme et deux ont été retenus pour des essais cliniques (WR 172 435 et WR 180 409).

2) *Spectre d'activité.* Les études sur l'animal ont nettement montré que ces composés étaient actifs contre les formes érythrocytaires de toutes les espèces de plasmodiums considérées, y compris, chez les nyctipithèques, contre des souches de *P. falciparum* présentant une forte polyrésistance. Les études *in vitro* sur des formes intraérythrocytaires de *P. falciparum* n'ont pas révélé de résistance croisée lorsque ces produits étaient utilisés contre des souches résistantes aux antipaludiques d'usage courant. Les pyridine-4 carbinols sont inefficaces contre les formes exoérythrocytaires.

3) *Toxicité.* Les essais du WR 180 409 sur quelques volontaires ont montré qu'il est bien toléré à des doses uniques allant jusqu'à 1 g. Des doses uniques plus élevées entraînent des nausées, des vomissements et des vertiges. Il est prévu d'effectuer d'autres études pour déterminer la posologie optimale pour les essais thérapeutiques.

4) *Pharmacologie.* Il ressort d'études sur l'animal que les pyridine-4 carbinols sont assez bien absorbés et sont en grande partie excrétés dans la bile, la majeure partie du médicament administré par voie orale étant évacuée dans les matières fécales. Le WR 172 435 comme le WR 180 409 semblent persister quelque temps dans les tissus et il suffit de doses uniques administrées par voie orale pour guérir des singes atteints d'infections polyrésistantes à falciparum.

Arylthioquinazolines

1) *Observations générales.* Une seule arylthioquinazoline a jusqu'à présent fait l'objet d'essais d'activité antipaludique sur l'homme. Ce composé

Médicament	Substitutions	DC_{50} primaire pour la souris (mg/kg)	DC_{50} pour le nycti-pithèque (mg/kg)
WR 158 122	2 = NH_2; 4 = NH_2; R = $-SO_2$	12,1	0,02-0,03[a]

[a] Contre les souches de *P. falciparum* sensibles/résistantes à la pyriméthamine.

(WR 158 122) s'est révélé très actif dans les essais sur l'animal mais n'a fait preuve que d'une efficacité limitée contre les infections provoquées chez des volontaires.

2) *Spectre d'activité.* Les arylthioquinazolines sont efficaces contre les formes érythrocytaires de toutes les espèces de parasites du paludisme ayant fait l'objet d'essais et présentent une nette potentialisation avec les sulfamides. Elles agissent par inhibition de la dihydrofolate-réductase et des épreuves tant *in vitro* qu'*in vivo* ont révélé une résistance croisée importante avec la pyriméthamine.

3) *Toxicité.* La seule arylthioquinazoline essayée sur l'homme a été bien tolérée à la dose la plus élevée administrée, soit 1,3 g par jour pendant 3 jours.

4) *Pharmacologie.* Le WR 158 122 est probablement bien absorbé par voie orale. Il se lie fortement aux protéines du plasma mais s'élimine rapidement du sang et est excrété dans la bile. Les concentrations plasmatiques, évaluées par titrage microbiologique après administration de doses uniques allant jusqu'à 250 mg, étaient très faibles pendant les premières heures et étaient devenues indécelables en 24 heures. Administrées par voie parentérale, de petites quantités peuvent protéger des souris pendant une période pouvant atteindre 3 semaines, ce qui incite à penser que l'absorption du produit se fait lentement à partir du point d'injection.

5) *Résultats cliniques.* Administré à raison d'1 g par jour pendant 3 jours, le WR 158 122 a guéri un des deux volontaires atteints de paludisme à falciparum pharmacosensible. Le médicament a aussi été administré quotidiennement en association avec la sulfadiazine (200 mg/2 g) pendant 3 jours à trois volontaires infectés par la même souche pharmacosensible, qui ont tous été guéris.

Phénylphénols

HO R

4'

$C(CH_3)_3$

Médicament	*Substitutions*	*DC50 primaire pour la souris (mg/kg)*	*DC50 pour le nyctipithèque (mg/kg)*
SN 7744	R = $CH_2N(C_2H_5)_2$	807	
WR 194 965	4' = Cl; R = $CH_2NHC(CH_3)_3$	163	16,2

1) *Observations générales.* Deux phénylphénols seulement ont fait l'objet d'essais d'activité sur l'homme. Le plus prometteur (SN 7744), essayé contre des infections à vivax provoquées par des injections de sang chez des volontaires au cours de la Deuxième Guerre mondiale, n'a montré qu'une faible activité. Récemment, toutefois, on a constaté une plus forte activité dans des systèmes d'essai sur l'animal à la suite d'une nouvelle modification de structure, et il est prévu d'effectuer de nouvelles études d'efficacité antipaludique chez l'homme.

2) *Spectre d'activité.* Seul a été évalué l'effet des phénylphénols comme schizontocides sanguins; au cours de ces essais, ces composés se sont montrés actifs contre toutes les souches étudiées. La résistance croisée n'a pas été totalement évaluée, mais le WR 194 965 est très efficace chez les nyctipithèques contre la souche Smith polyrésistante de *P. falciparum.*

3) *Toxicité.* Les études réalisées sur quelques volontaires avec le WR 194 965 ont montré que celui-ci est bien toléré à des doses uniques allant jusqu'à 1 g. Des doses uniques plus fortes ont entraîné des étourdissements, de l'anorexie et des nausées. Il est prévu d'effectuer d'autres études afin de déterminer la posologie optimale pour les essais thérapeutiques.

4) *Pharmacologie.* Le WR 194 965 semble assez bien absorbé chez les animaux. Sa demi-vie est de 10 jours environ chez les singes. Cet effet prolongé a été confirmé par des études d'efficacité chez les nyctipithèques; les essais ont montré que des doses uniques administrées par voie orale sont aussi efficaces que la même dose totale divisée en 7 doses journalières égales.

Dihydrotriazines

3 2 H_3C CH_3

4 —R—O—N N

5 H_2N N NH_2

Médicament	Substitutions	DC_{50} primaire pour la souris (mg/kg)	DC_{50} pour le nycti-pithèque (mg/kg)	Dose curative pour l'homme (g/homme)
WR 38839	3 = Cl; 4 = Cl; R = CH_2	127	35	1,8
WR 99210	2 = Cl; 4 = Cl; 5 = Cl; R = $O(CH_2)_3$	307	6,1	

1) *Observations générales.* Une seule dihydrotriazine a fait l'objet d'essais d'activité antipaludique chez l'homme. Un analogue apparenté a été développé jusqu'au stade des essais cliniques mais n'a pas été jugé suffisamment biodisponible pour avoir un effet thérapeutique.

2) *Spectre d'activité.* Les dihydrotriazines sont efficaces contre les schizontes sanguins du paludisme à falciparum et à vivax. Il semble qu'associées à un sulfamide, elles exercent une action étioprophylactique contre *P. falciparum*. Contrairement au WR 99210, le WR 38839 donne lieu à une résistance croisée avec la pyriméthamine.

3) *Toxicité.* Les dihydrotriazines ne sont que moyennement tolérées. Tant pour le WR 38839 que pour le WR 99210, les facteurs limitant la dose sont des troubles gastro-intestinaux. Aux doses essayées, aucun signe de toxicité par action antifolique n'a été observé.

4) *Pharmacologie. In vitro,* la souche Ouganda s'est révélée beaucoup plus sensible au WR 38839 que les souches Camp et Marks, bien que les parasites des deux souches pharmacorésistantes aient été notablement affectés à une concentration de 50 µg/l de sang seulement. Des concentrations de cet ordre ne se maintenaient que 4 heures pendant les périodes d'administration quotidienne.

5) *Résultats cliniques.* Le WR 38839 a fait preuve d'une activité schizontocide sanguine notable contre une souche pyriméthamino-sensible de *P. falciparum* chez des enfants africains partiellement immuns. Il s'est d'autre part révélé actif contre la souche Ouganda 1 de *P. falciparum*. Des volontaires non immuns infectés par cette souche ont été guéris en prenant par voie buccale 0,6 g du médicament par jour pendant 3 jours, mais une dose deux fois plus forte environ n'a pas permis de guérir des infections par la souche Malaisie (Camp) ni par la souche Viet Nam (Marks). L'administration du médicament en association avec la sulfadiazine a guéri la moitié d'un groupe de malades atteints de paludisme à falciparum pharmacorésistant.

Lactones sesquiterpéniques

CH_3
H_3C O O O O O CH_3 O

1) *Observations générales.* Le Qing hao su est le constituant antipaludique extrait de la plante *Artemisia annua L.* en 1972 à l'Institut chinois de Pharmacognosie.[1] Il a été formulé et largement expérimenté en Chine tant par voie buccale que parentérale.

2) *Spectre d'activité.* Le Qing hao su est efficace contre les formes sanguines asexuées mais rien n'indique qu'il soit actif contre les formes tissulaires. Des études faites sur *P. berghei,* tant sensible que résistant à la chloroquine, chez la souris paraissent indiquer une certaine résistance croisée avec la chloroquine. En revanche, des études sur des malades atteints de paludisme à falciparum n'ont mis en évidence aucune résistance croisée avec la chloroquine.

3) *Toxicité.* Le médicament paraît remarquablement bien toléré par l'homme. Une légère douleur a parfois été observée au point d'injection.

4) *Pharmacologie.* Le Qing hao su semble rapidement absorbé chez les animaux. En employant un produit radio-marqué on a observé que les concentrations maximales étaient atteintes en 1 heure et que la demi-vie était de 4 heures environ.

5) *Résultats cliniques.* Ils portent sur plus de 2000 cas de paludisme, dont plus de 1500 à *P. vivax* et plus de 500 à *P. falciparum.* En outre, 143 cas d'infection à *P. falciparum* résistant à la chloroquine et 141 cas d'accès pernicieux ont été traités par le Qing hao su. Ce dernier a été administré en comprimés, en suspension dans l'huile, et en suspension dans l'eau, aux posologies suivantes : comprimés 2,5-3,2 g, suspension dans l'huile 0,8-1,2 g et suspension dans l'eau 1,2 g.

Plusieurs groupes de recherche sont parvenus à la conclusion que le Qing hao su est un schizontocide de très faible toxicité. Il est efficace contre *P. vivax* et les souches tant sensibles que résistantes à la chloroquine de *P. falciparum* y répondent bien. Le taux de recrudescence (jusqu'à 30 %) constaté de 15 à 30 jours après le traitement initial est réduit par administration intramusculaire du produit en suspension dans l'huile.

Remarques

La mise au point de médicaments antipaludiques est certes longue et coûteuse mais il faudra, pour lutter contre le paludisme, disposer dans un avenir proche de médicaments nouveaux plus efficaces. Plusieurs nouveaux antipaludiques potentiels sont à l'essai, dont l'un au moins, la méfloquine, est parvenu au stade où les médecins qui l'utilisent pour soigner des malades atteints de paludisme à falciparum résistant à la chloroquine peuvent raisonnablement attendre une amélioration spectaculaire des résultats qu'ils obtiennent dans le traitement de cette infection.

---

[1] Antimalaria studies of Qing hao su: Chinese Institute of Materia Medica, Academy of Traditional Chinese Medicine (Document non publié, mars 1979).

CHAPITRE 5

LA PHARMACORÉSISTANCE DANS LE PALUDISME

Définition de la pharmacorésistance et gradation de la réponse aux antipaludiques

L'efficacité des antipaludiques utilisés à des fins prophylactiques ou curatives est limitée par la réponse variable des espèces ou des souches du parasite. Chacun des médicaments employés a été retenu parce qu'administré au malade aux doses voulues il exerce une ou plusieurs actions spécifiques contre le parasite du paludisme. Si cette action ne se produit pas, ce peut être soit parce qu'une quantité insuffisante du médicament ou de son métabolite actif est parvenue jusqu'au parasite (auquel cas, il s'agit d'un échec médicamenteux) soit parce que le parasite s'est adapté à l'environnement chimique nouveau et, en survivant, est devenu pharmacorésistant.

Définition de la résistance

En matière de paludisme, la pharmacorésistance a été définie comme « l'aptitude d'une souche de parasites du paludisme à survivre ou à se reproduire malgré l'administration et l'absorption d'un médicament employé à des doses égales ou supérieures aux doses ordinairement recommandées mais comprises dans les limites de tolérance du sujet » (OMS, 1965, 1973). Il faut maintenant modifier cette définition pour tenir compte des connaissances actuelles sur le métabolisme des sulfamides chez certains individus, en précisant que le principe actif contre le parasite doit parvenir jusqu'à celui-ci ou à l'hématie infectée et y demeurer le temps nécessaire pour exercer son action. Cette modification a été rendue nécessaire par les observations suivantes : *a*) chez certains individus il arrive que les sulfamides ou les sulfones soient métabolisés de manière anormale — par exemple ils se lient aux protéines et sont libérés trop lentement pour assurer une concentration antiparasitaire efficace; *b*) il se peut que les parasites résistants à la chloroquine ne se trouvent pas en présence de quantités létales du médicament parce que la membrane de l'hématie hôte et celle du parasite deviennent sélectivement imperméables au médicament en raison du pH anormalement élevé des produits métaboliques du parasite. (Dans le cas des parasites sensibles à la chloroquine, la production de lactate abaisse le pH des hématies, ce qui permet l'absorption du médicament). Mais ce n'est là qu'un élément d'un processus complexe.

Bien qu'une pharmacorésistance s'observe chez toutes les espèces de parasites du paludisme et à toutes les doses admissibles de schizontocides, de gamétocytocides et de sporontocides sanguins ou tissulaires, dans la

pratique elle concerne le plus souvent l'effet des schizontocides sanguins sur le paludisme à falciparum. Dans ce dernier cas, en outre, le terme « paludisme pharmacorésistant », sans autre précision, désigne généralement la résistance aux amino-4 quinoléines, et en particulier à la chloroquine.

Différences de sensibilité selon les espèces, souches et formes des parasites

Les diverses espèces de parasites du paludisme humain diffèrent quant à leur sensibilité aux médicaments lorsqu'il n'y a pas résistance, au sens qui a été défini plus haut. Ainsi, les infections à falciparum sont plus sensibles aux sulfamides que celles qui sont dues à d'autres espèces de plasmodiums humains. Dans le cas des infections mixtes traitées à la chloroquine, les trophozoïtes de *P. malariae* persistent souvent dans le sang après que ceux de *P. falciparum* en ont été éliminés (en partie parce que leur cycle évolutif est moins rapide), ce qui risque d'être une source de confusion lors de l'application sur le terrain d'épreuves de sensibilité *in vitro*.

Il arrive que, dans une espèce donnée, la réponse à un médicament varie selon les souches. Ainsi, des rechutes d'infection par la souche Chesson de *P. vivax* peuvent survenir après administration de 14 doses de primaquine-base à raison de 15 mg par jour, alors que cette même posologie amène une guérison radicale dans le cas d'autres souches de la même espèce. On sait depuis 50 ans au moins que certaines souches de *P. falciparum* sont moins sensibles que d'autres à la quinine; cependant, la distinction entre ce phénomène dit « naturel » et le type de résistance décrit dans le présent chapitre est suffisamment arbitraire pour que l'un et l'autre soient présentés dans la section traitant de la quinine.

La sensibilité des parasites du paludisme à différents médicaments varie notablement selon les stades du cycle évolutif. Le fait qu'un médicament comme la primaquine soit efficace contre des formes morphologiquement aussi distinctes que le schizonte exoérythrocytaire de *P. vivax* et le gamétocyte de *P. falciparum*, par exemple, montre que le métabolisme est, au moins en partie, semblable dans les deux cas. Pour en revenir à la définition donnée plus haut, l'échec « normal » de la primaquine contre la parasitémie asexuée n'implique pas qu'il y ait pharmacorésistance. Toutefois, lorsqu'une forme d'un parasite normalement sensible à un médicament perd sa sensibilité et devient résistante (selon la définition sus-indiquée), tous les autres stades de la souche parasitaire deviennent résistants au médicament. Heureusement, la primaquine n'a pas encore suscité ce type de résistance; cependant, la résistance des formes asexuées de *P. falciparum* au proguanil ou à la pyriméthamine s'est accompagnée d'une résistance à l'action sporontocide de ces composés.

Gradation de la réponse aux médicaments

La définition de la pharmacorésistance suppose implicitement un spectre de réponse du parasite asexué allant de la simple survie subpatente avec

recrudescence ultérieure dans le sang à la reproduction active durant le traitement. Le système de gradation des réponses de *P. falciparum* asexué aux doses de chloroquine normalement recommandées qui a été proposé (Tableau 6 et Fig. 27) s'est révélé utile en pratique. Il est sans doute applicable à d'autres schizontocides et à d'autres espèces, mais il faudra peut-être le modifier pour tenir compte de la rapidité d'action des divers médicaments et des caractéristiques biologiques des diverses espèces de plasmodium. L'état immunitaire du malade peut également jouer un rôle à cet égard : la réponse, même partielle, du parasite à la chloroquine sera plus rapide chez un sujet semi-immun que chez un sujet non immun, et la réponse symptomatique plus rapide encore.

TABLEAU 6. CLASSEMENT DE LA RÉPONSE DES PARASITES ASEXUÉS *(P. FALCIPARUM)* AUX SCHIZONTOCIDES (AMINO-4 QUINOLÉINES)

Réponse	Symbole recommandé	Signes observés
Sensibilité	S	Disparition des formes érythrocytaires asexuées dans les 7 jours qui suivent le début du traitement, sans recrudescence ultérieure.
Résistance	R I	Disparition des formes érythrocytaires asexuées comme en S, mais suivie de recrudescence.
	R II	Diminution marquée du nombre des formes érythrocytaires asexuées, mais non disparition complète.
	R III	Pas de diminution marquée des formes érythrocytaires asexuées.

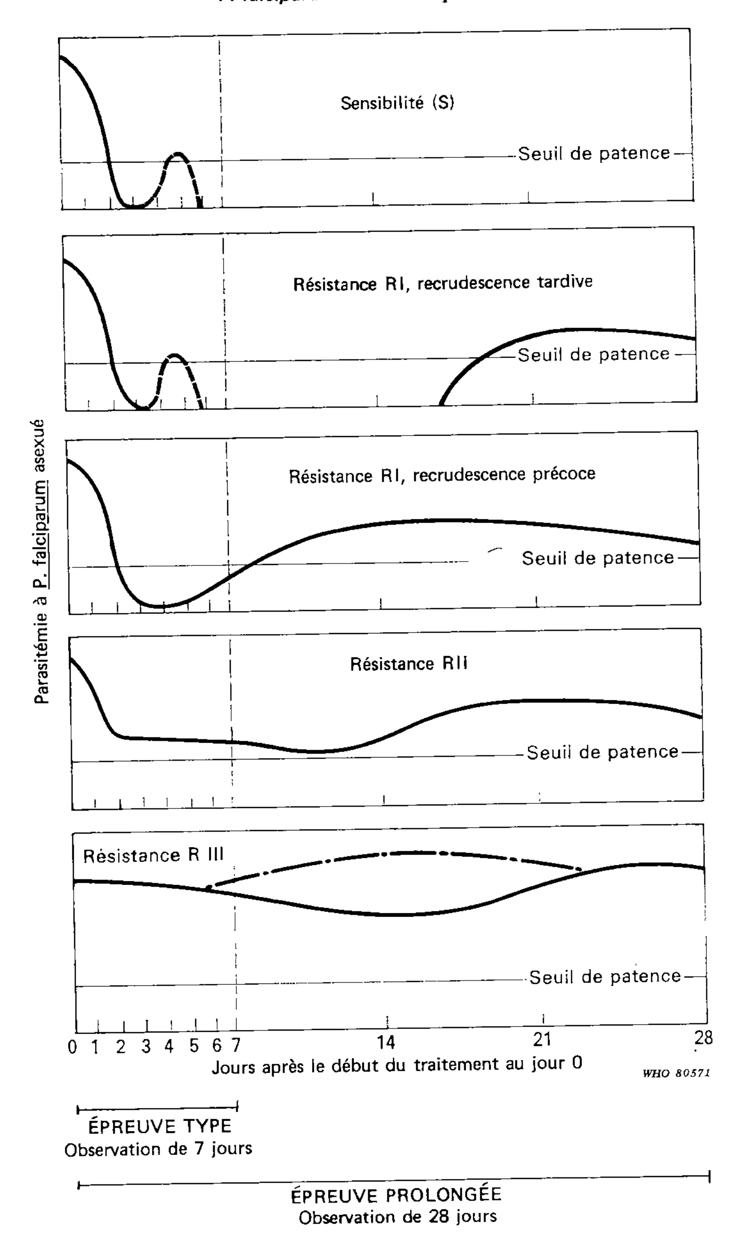
Résistance aux antipaludiques d'usage courant

Amino-4 quinoléines : chloroquine

Actuellement, *P. falciparum* est la seule espèce de parasite du paludisme humain qui soit devenue résistante à la chloroquine. Le degré de résistance d'après le système de gradation présenté au tableau 6 et à la figure 27 est souvent R I dans les foyers nouveaux, mais peut atteindre R III chez des souches provenant de régions où la résistance est répandue et établie de longue date. A cet égard il faut noter que les souches présentant un schéma de réponse R I au traitement curatif par 1,5 g de chloroquine base restent souvent à l'état subpatent chez les individus recevant chaque semaine 0,3 g (300 mg) à titre prophylactique, mais peuvent réapparaître lorsque la prophylaxie cesse. Quant aux souches présentant une réponse de degré R II ou R III au traitement curatif, elles se manifestent pendant le traitement prophylactique, sans qu'il y ait même allongement de la période normale de prépatence.

La distribution géographique du paludisme à falciparum chloroquino-résistant s'est beaucoup étendue depuis que sa présence a pour la première fois été soupçonnée en Thaïlande en 1957, puis constatée chez des malades en Colombie en 1960. Depuis lors, des souches résistantes sont apparues dans une bonne partie de l'Asie du Sud-Est et y ont remplacé les parasites sensibles dans une mesure telle qu'en Thaïlande, par exemple, les enquêtes

Fig. 27. Types de réponse à l'épreuve pratique de sensibilité de *P. falciparum* à la chloroquine [1]



[1] D'après : OMS, Série de Rapports techniques, N° 529, 1973.

qui ont été faites montrent que la majorité des infections sont chloroquino-résistantes. La même chose s'est probablement produite dans les parties de l'Amérique du Sud où les programmes d'éradication du paludisme ont échoué. Il est certes possible que ces souches résistantes aient été antérieurement présentes dans certaines de ces régions sans y avoir été décelées, mais les observations montrent qu'il y a eu à partir d'un ou de plusieurs des foyers initialement identifiés une extension géographique importante dans laquelle la migration de porteurs partiellement immuns vers les régions réceptives a joué un grand rôle. Il est apparent que la souche s'infiltre, et s'installe, parmi les infections à falciparum pharmacosensibles endémiques dans la population rurale un an ou plus avant que l'échec flagrant d'un traitement par la chloroquine dans un hôpital ou un dispensaire ne révèle son existence. Dans les pays touchés, la cœxistence des souches résistantes et des souches sensibles est telle que certains cas de paludisme à falciparum peuvent encore être guéris en 3 jours par l'administration de chloroquine selon la posologie usuelle.

En 1980 la distribution de la résistance à la chloroquine en Asie était la suivante (Fig. 28) :

1. Résistance importante, souvent d'un degré élevé, avec transmission locale en Birmanie, dans la Malaisie péninsulaire et au Sabah, dans le Kampuchea démocratique, la République démocratique populaire lao, la République socialiste du Viet Nam, la Thaïlande, la Papouasie-Nouvelle-Guinée et les Philippines.

2. Foyers épars, généralement de degré moyen, avec transmission locale en Indonésie (Kalimantan, Irian Jaya, Sumatra), dans le sud de la Chine, le Bangladesh, l'Inde (Etats du Nord-Est, Orissa), Vanuatu et les Iles Salomon.

3. Cas occasionnels chez des migrants, contractés ailleurs et non transmis localement, au Népal et en Malaisie (Sarawak).

En Amérique du Sud, dans les parties du Brésil, de la Colombie, de la Guyane française, de la Guyane et du Suriname où la transmission se poursuit, *P. falciparum* est souvent résistant à la chloroquine. De petits foyers existent en Bolivie, en Equateur et au Venezuela. Le sud du Panama est maintenant touché et, compte tenu de l'efficacité des programmes nationaux d'éradication, d'autres pays de l'Amérique moyenne sont plus ou moins menacés (Fig. 29). L'accroissement de la prévalence relative et du degré de la résistance de *P. falciparum* à la chloroquine est plus grand en Asie du Sud-Est qu'en Amérique du Sud.

En Afrique, les souches de *P. falciparum* en Ethiopie, au Soudan et peut-être au Nigéria sont un peu moins sensibles à la chloroquine que d'autres souches africaines; il a été suggéré que ce comportement représente une caractéristique innée des souches plutôt que la conséquence d'une sélection sous l'effet de la pression médicamenteuse, bien que ces souches réagissent encore au schéma thérapeutique normal. Des cas isolés apparemment résistants à la chloroquine au niveau R I ont été observés chez des voyageurs paraissant non immuns qui avaient contracté une infection à

Fig. 28. Répartition des foyers confirmés et des zones de résistance de *P. falciparum* à la chloroquine en Asie

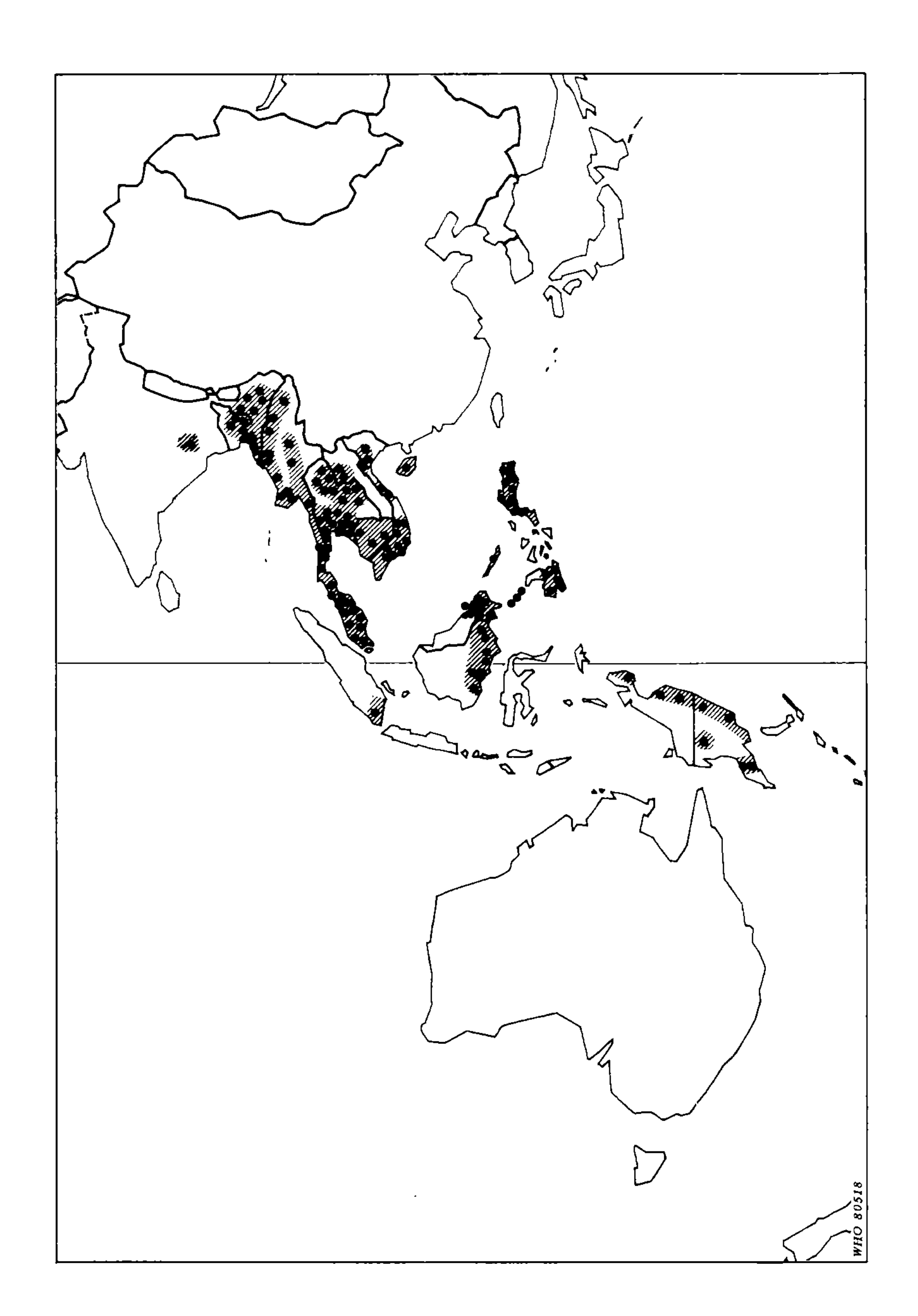
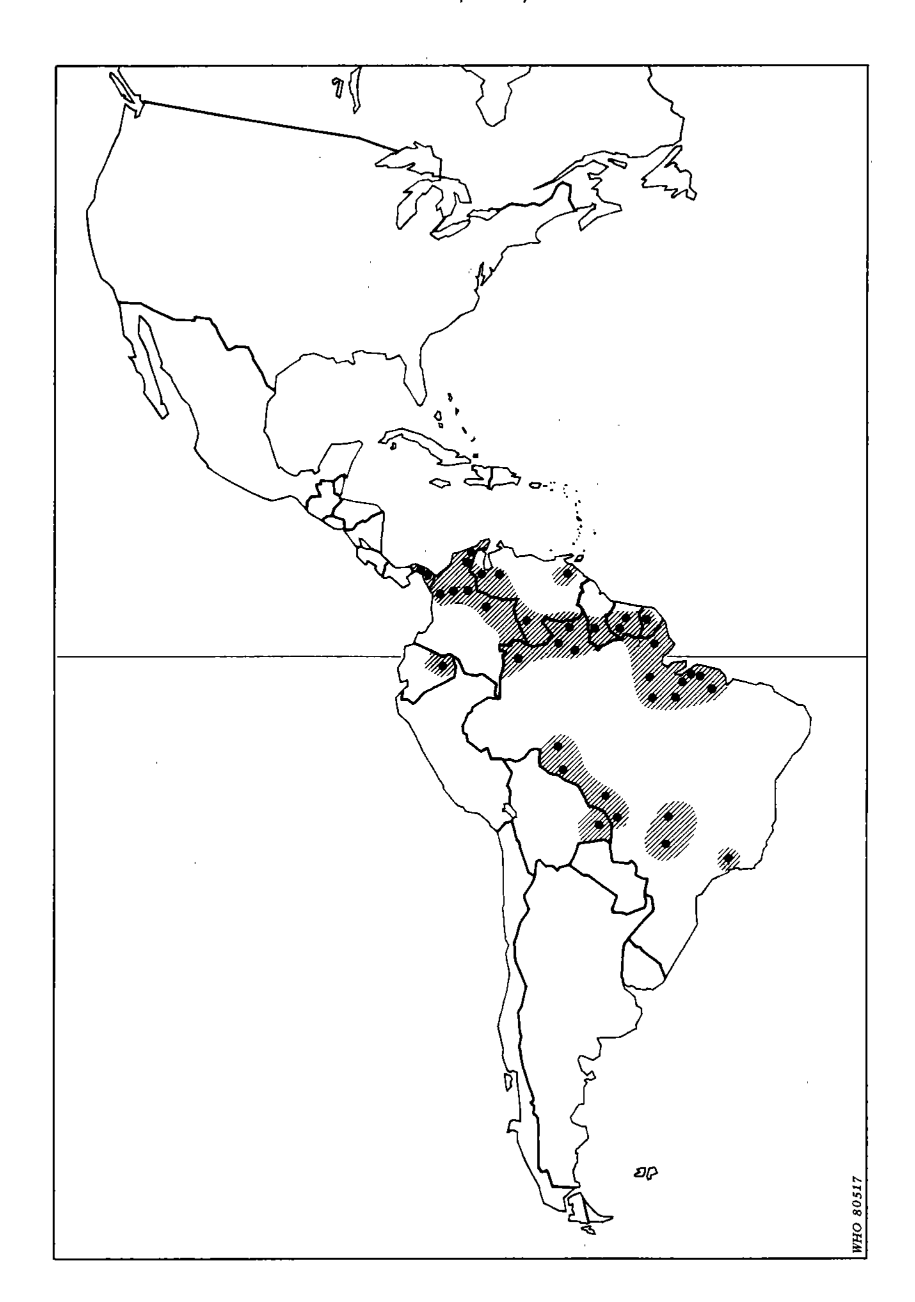


Fig. 29. Répartition des foyers confirmés et des zones de résistance de *P. falciparum* à la chloroquine en Amérique du Sud et en Amérique moyenne.



falciparum au Kenya et en République-Unie de Tanzanie (Center for Disease Control, 1978). Les enquêtes faites au Kenya révèlent une baisse importante des niveaux de sensibilité à la chloroquine entre 1972 et 1979. Quelques cas de résistance de *P. falciparum* à la chloroquine ont d'autre part été signalés à Madagascar et en Zambie, mais ils n'ont pas encore été confirmés. Récemment, cependant, une souche de *P. falciparum* isolée chez un sujet ayant séjourné en République-Unie de Tanzanie a fait preuve d'une forte résistance à la chloroquine (Campbell et al., 1979).

Une vaste campagne mondiale de surveillance de la sensibilité de *P. falciparum* aux antipaludiques a récemment été lancée sous les auspices du Programme spécial PNUD/Banque mondiale/OMS de recherche et de formation concernant les maladies tropicales.

Amino-4 quinoléines : amodiaquine

Les souches de *P. falciparum* résistantes à la chloroquine le sont également, quoique à un degré différent, à l'amodiaquine qui lui est étroitement apparentée. On n'a pas constaté que *P. vivax* et *P. malariae* soient résistants à ces médicaments. Les essais *in vivo* et *in vitro* d'un certain nombre de souches de *P. falciparum* provenant de l'Asie du Sud-Est et de l'Amérique du Sud indiquent qu'à doses équivalentes l'amodiaquine est généralement plus efficace que la chloroquine, sauf peut-être dans le cas de certaines souches des Philippines principalement résistantes à l'amodiaquine. Rien n'indique que l'amodiaquine ait une action prophylactique contre les souches chloroquino-résistantes de *P. falciparum*. Quelle que soit la situation aux Philippines, il ne saurait être question d'utiliser l'amodiaquine contre *P. falciparum* dans les régions où il est résistant à la chloroquine.

La distribution géographique du paludisme à falciparum résistant à l'amodiaquine est la même que celle du paludisme à falciparum résistant à la chloroquine.

Quinine

Bien des années avant qu'on ne constate que des souches de *P. falciparum* résistantes à la chloroquine pouvaient aussi être peu sensibles à la quinine, on avait observé des variations dans la réponse à la quinine. Ces variations, présumées naturelles, ont été signalées dans plusieurs parties du monde. On a montré, par exemple, qu'une souche italienne était moins sensible qu'une souche indienne observée dans les mêmes conditions, et qu'une souche du Panama avait une certaine résistance relative. D'une manière générale, du sous-continent indien vers l'ouest, en passant par l'Afrique, les parasites sont très sensibles, alors qu'en Asie du Sud-Est et dans les Amériques ils sont relativement résistants. Dans de nombreux cas cependant, on peut se demander si c'est la réponse du malade (vomissements, mauvaise absorption, réaction individuelle) ou celle du parasite qu'il faut tenir pour responsable des variations des doses nécessaires pour obtenir la guérison. Dans les nombreux exemples bien connus de paludisme prétendument résistant à la quinine signalés en Mésopotamie après la Première Guerre mondiale, la réponse du patient et, dans certains cas,

l'identification du parasite ont été mises en cause. Le paludisme à vivax répond en général moins rapidement à la quinine que les infections dues à des souches sensibles de *P. falciparum,* mais on n'a pas observé de résistance dans le cas de *P. vivax* ou de *P. malariae.*

Dans la réponse de *P. falciparum* à la quinine, il est parfois difficile de distinguer des variations entre souches d'une résistance véritable. C'est certainement à la seconde catégorie qu'appartenaient les parasites responsables des infections observées au Brésil en 1908-1910 et dans lesquelles l'administration de doses allant jusqu'à 25,5 g de base sur 21 jours n'a pas réussi à guérir les malades. Dans certaines régions de résistance relative à la quinine (Nouvelle-Guinée, par exemple) des souches de *P. falciparum* résistantes à la mépacrine et aux amino-4 quinoléines ont été signalées.[1] Au contraire dans les régions initialement caractérisées par une hypersensibilité à la quinine, comme l'Afrique au sud du Sahara, la résistance à la chloroquine, observée dans des cas isolés, ne s'est pas installée, bien que des quantités importantes du médicament soient souvent distribuées irrégulièrement et un peu au hasard.

La résistance à la quinine est associée à la résistance à la chloroquine, plusieurs souches de *P. falciparum* fortement résistantes à la chloroquine présentant une résistance croisée à la quinine. Des réponses classées dans la catégorie R I à 14 jours d'administration de quinine (2 g par jour) ont été observées avec plusieurs souches; les très rares cas de résistance R III à cette posologie élevée étant surtout le fait d'une souche du Viet Nam. Au cours d'études portant sur une souche provenant de Malaisie péninsulaire, on a signalé une augmentation du degré de résistance à la quinine. Il est intéressant de noter que les traitements au long cours par perfusions intraveineuses de quinine ont donné un taux de guérison beaucoup plus élevé que les mêmes traitements administrés par voie buccale dans le cas de malades infectés par *P. falciparum* résistant à la quinine.

Le paludisme à falciparum résistant à la quinine se rencontre probablement à l'intérieur ou à proximité des régions où *P. falciparum* est fortement résistant à la chloroquine.

Primaquine

Il est important d'observer que la primaquine continue d'exercer son action gamétocytocide et sporontocide sur toutes les souches de *P. falciparum* étudiées jusqu'à présent y compris les plus résistantes aux amino-4 quinoléines et à la quinine.

En revanche, les réponses des souches de *P. vivax* à l'action schizontocide tissulaire de la primaquine sont variables. Les adultes infectés par la souche

---

[1] La distribution actuelle des souches résistant à la chloroquine s'étend de la frontière de l'Irian Jaya (Indonésie) vers l'est dans les parties septentrionale et méridionale de la Papouasie-Nouvelle-Guinée.

Chesson — qui a été observée pour la première fois en Nouvelle-Guinée en 1944 et qui en 1978 se rencontrait aussi dans les Iles Salomon, en Indonésie et en Thaïlande — doivent recevoir une dose totale de 6,0 mg de primaquine base par kg de poids corporel pour éviter les rechutes, soit le double de la quantité nécessaire pour éliminer d'autres souches.

Proguanil, pyriméthamine et composés apparentés

Les inhibiteurs de la dihydrofolate-réductase comme le proguanil et la pyriméthamine continuent de jouer un rôle important dans la prophylaxie du paludisme, en particulier là où prédominent *P. vivax* et *P. malariae*, mais des souches de *P. falciparum* résistant à l'un et/ou à l'autre se rencontrent dans certaines localités de toutes le régions d'endémie, y compris l'Afrique. On a constaté dans certains cas que dans les deux ans suivant leur introduction, ces médicaments perdent l'action thérapeutique qu'ils avaient au départ et il faut maintenant s'attendre à ce phénomène dans toutes les régions où ils sont ou ont été employés en grand. Une résistance croisée entre le proguanil et la pyriméthamine est fréquente mais n'est pas la règle. Pour la prophylaxie du paludisme à falciparum, on a obtenu de bons résultats en portant la dose quotidienne de proguanil à 200 mg dans les régions où les infections ne cèdent pas à l'administration quotidienne de 100 mg de proguanil ou à l'administration hebdomadaire de 25 mg de pyriméthamine. Il apparaît que toutes les formes du parasite normalement détruites par ces médicaments deviennent résistantes, si bien que les effets thérapeutiques, prophylactiques et sporontocides disparaissent simultanément.[1]

Il est peu probable que les dérivés du proguanil comme le chlorproguanil et le cycloguanil (composé à effet prolongé) soient efficaces contre les souches de *P. falciparum* résistantes au proguanil, à l'exception peut-être du triméthoprime puisqu'on n'a pas encore mis en évidence de résistance croisée ou de résistance à ce médicament. La facilité apparente avec laquelle *P. falciparum* peut acquérir une résistance à ce groupe après une seule exposition des parasites à l'un des composés, a été expérimentalement démontrée sur le terrain tant chez des sujets non immuns que chez des sujets partiellement immuns; elle constitue une contre-indication à leur distribution à grande échelle, isolément ou sous forme de sel médicamenteux.

En revanche, la résistance de *P. vivax* ou de *P. malariae* au proguanil et à la pyriméthamine est moins fréquente. Des souches résistantes de ces deux espèces ont pu être produites expérimentalement. Sur le terrain, une résistance au proguanil a été observée en 1950 pour *P. vivax* en Malaisie péninsulaire et semble-t-il pour *P. malariae* dans la province de Taïwan (Chine) et à Java (Indonésie). *P. vivax* n'a pas réagi à la pyriméthamine

[1] Cependant, une étude de la réponse d'une souche de *P. falciparum* de Malaisie a montré que la résistance des trophozoïtes au proguanil n'influait pas sur la sensibilité des formes pré-érythrocytaires de cette souche.

dans un foyer du Venezuela (souche peut-être importée de Colombie), au Kenya et au Pakistan, tandis que récemment une souche du Viet Nam qui se rencontre peut-être chez l'homme dans son aire d'origine, s'est montrée très résistante chez le nyctipithèque. Enfin, au Kenya, un cas unique d'infection à *P. malariae* s'est révélé insensible à la pyriméthamine.

La résistance de *P. falciparum* au proguanil et à la pyriméthamine est très largement répandue, puisqu'on trouve des foyers dans toutes les régions d'endémie et notamment là où ont été faites des distributions massives de ces composés. A la différence de la résistance à la chloroquine qui paraît avoir son origine dans un nombre limité de localités de l'Asie du Sud-Est et de l'Amérique du Sud et qui commence seulement à apparaître en Afrique malgré l'utilisation massive de chloroquine dans plusieurs régions, la résistance de *P. falciparum* au proguanil et à la pyriméthamine s'est manifestée peu après le début de programmes de distribution de grande ou de petite envergure en Afrique et ailleurs. Les souches résistantes paraissent l'emporter sur les souches sensibles et (après suppression des médicaments) elles semblent disparaître peu à peu dans la masse résurgente des souches sensibles.

Sulfamides et sulfones

La résistance de *P. gallinaceum* des oiseaux et de *P. berghei* des rongeurs aux sulfamides et aux sulfones est bien établie expérimentalement. La résistance de *P. falciparum* à ces composés a fait l'objet de plusieurs rapports mais on considère qu'on ne pourra trancher la question tant qu'on n'aura pas obtenu confirmation dans des souches isolées et subinoculées. En fait, dans certains cas, il semble que l'échec thérapeutique (même dans le cas de souches très résistantes aux amino-4 quinoléines, à la quinine, au proguanil et à la pyriméthamine) peut être imputé aux facteurs métaboliques qui influent sur le médicament chez certaines personnes, et non pas à la présence d'une résistance chez le parasite.

Toutefois, il ne faut pas négliger la possibilité qu'apparaisse chez *P. falciparum* une véritable résistance aux sulfamides et aux sulfones; plusieurs autres espèces de plasmodiums ont en effet réussi à éviter que le blocage de l'acide para-aminobenzoïque par ces composés perturbe leur métabolisme. Des observations faites sur le terrain indiquent que des souches de *P. falciparum* résistantes à l'association sulfadoxine-pyriméthamine ont fait leur apparition dans quelques zones de l'Asie du Sud-Est et de l'Amérique du Sud. D'autres rapports de ces régions soulignent que la réponse du paludisme à vivax à l'association sulfadoxine-pyriméthamine a été beaucoup moins satisfaisante que celle du paludisme à falciparum. Il s'ensuit que l'administration de chloroquine puis de primaquine demeure le traitement de choix du paludisme à vivax.

Origine et mécanisme de la pharmacorésistance

La résistance de *P. falciparum* à la chloroquine, comme la résistance de toutes les espèces au proguanil et à la pyriméthamine, est attribuable à la

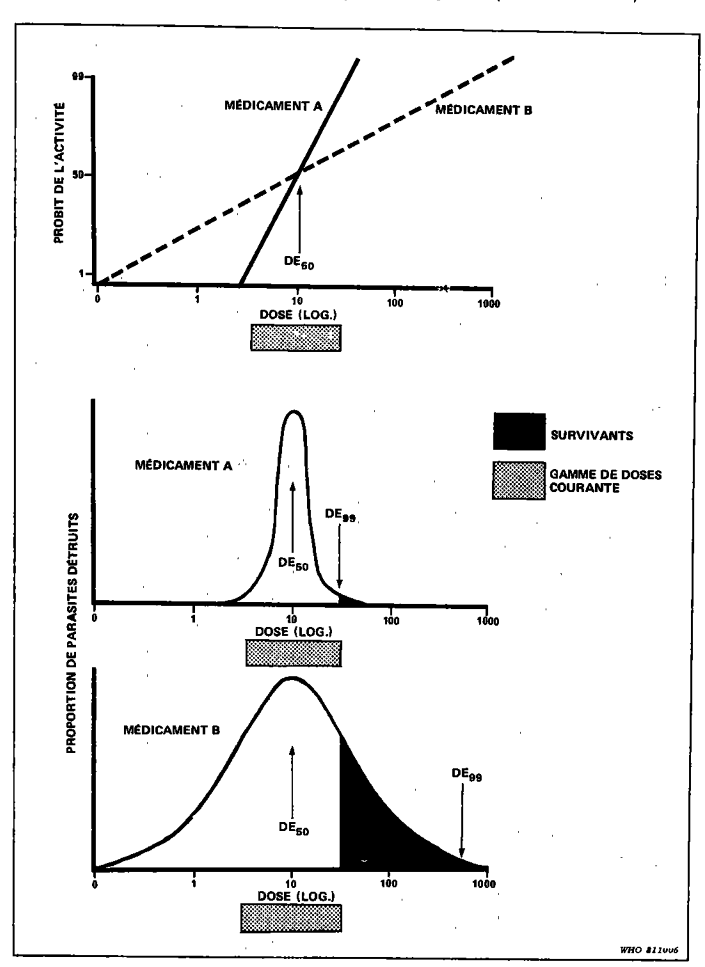
sélection, sous la pression d'un médicament, de mutants résistants qui survivent en utilisant des voies métaboliques remplaçant celles qui sont bloquées par ce médicament. Dans le cas de la chloroquine, la résistance est caractérisée par une diminution des sites de liaison à forte affinité pour le médicament. Une fois sélectionnés, et s'ils échappent à l'action destructrice qu'exerce l'immunité de l'hôte, les parasites résistants peuvent soit être transmis par des moustiques locaux à d'autres personnes se trouvant dans le voisinage immédiat, soit être transportés par un hôte migrant vers d'autres lieux où se trouveront ou non des moustiques pour établir la transmission. Il semble qu'il n'y ait pas de différence dans la sensibilité des anophèles aux souches pharmacorésistantes et pharmacosensibles de *P. falciparum.* Ainsi, des expériences ont montré qu'*Anopheles stephensi* d'Asie occidentale et *A. arabiensis* (anciennement *A. gambiae* B) de Kano (Nigéria) collectés très loin des foyers connus de résistance à la chloroquine étaient des vecteurs très efficaces de souches polyrésistantes d'Asie du Sud-Est.

De nombreuses variables liées à l'hôte, au vecteur et au traitement influent sur la sélection, la survie, et la propagation locale ou lointaine des parasites pharmacorésistants. Le risque d'apparition d'une pharmacorésistance est plus grand si un nombre important de personnes infectées sont traitées, si le traitement se poursuit sur une longue période et si de nombreux parasites sont exposés au médicament chez chaque patient. La propagation d'une souche résistante dépend de la conjonction de circonstances épidémiologiques favorables, la large utilisation du médicament auquel les parasites sont devenus résistants contribuant pour beaucoup à réduire la compétition des souches pharmacosensibles locales du parasite. Au cours de la transmission par les moustiques, la recombinaison génétique des formes sexuées de parasites peut se produire si le moustique a simultanément ingéré deux ou plusieurs souches de gamétocytes présents chez une même personne, ou bien s'est nourri sur des individus porteurs de souches différentes : l'hybridation entre différentes souches peut modifier le degré de pharmacosensibilité. En l'absence d'hybridation, toutefois, la résistance d'une souche de *P. falciparum* à la chloroquine reste intacte après de nombreux passages sur le moustique. Cette stabilité des souches chloroquinorésistantes de *P. falciparum* dans le moustique et l'hôte humain, chez lequel elle peut éclipser les souches pharmacosensibles en l'absence de pression médicamenteuse, contraste avec la tendance des souches pyriméthaminorésistantes à s'effacer en l'absence de pression médicamenteuse devant les souches pyriméthaminosensibles.

Alors que la résistance au proguanil et à la pyriméthamine est apparue peu après que ces produits eurent commencé à être utilisés, la résistance à la chloroquine ne s'est pas manifestée durant de nombreuses années et ne se rencontre encore guère dans le continent le plus fortement impaludé, l'Afrique. Cette situation s'explique par deux raisons au moins. Tout d'abord, l'inhibition par le proguanil et la pyriméthamine de la dihydrofolate-réductase est un blocage métabolique que les parasites mutants parais-

sent tourner plus facilement que les actions complexes des amino-4 quinoléines. En second lieu, les réponses dose/activité de ces groupes de produits diffèrent notablement (Fig. 30). Dans le graphique se trouvant en haut de la figure, la relation dose/activité de la chloroquine (médicament A) est représentée par une ligne très inclinée tandis que celle du proguanil (médicament B) a une pente plus faible. Peters (1969) a formulé les observations suivantes au sujet de la chloroquine :

Fig. 30. Courbes de réponse dose-activité pour deux groupes de composés antipaludiques, la chloroquine (médicament A) et le proguanil (médicament B)[1]



[1] Redessiné d'après Peters, W. (1969) *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **63** : 25.

« En augmentant très légèrement la dose, on peut modifier l'action en la faisant varier de, disons, 1 % à 99 %, et l'on peut facilement envisager que la plupart des parasites soient tués par une dose restant dans les limites de tolérance. Les chances qu'un rare organisme résistant survive à la dose maximale tolérée sont donc très faibles. Au contraire, dans le cas du proguanil par exemple, il faut augmenter considérablement la dose pour faire varier l'efficacité du médicament (qui de toute manière est seulement plasmodistatique et non pas plasmodicide) de 1 % à 99 %, et il est manifestement impossible de l'augmenter assez pour obtenir un effet à 100 %. Il est donc relativement facile aux parasites pouvant supporter plus que la DE_{99} de survivre. A supposer que dans chaque cas la dose moyenne administrée représente environ la DE_{50}, la probabilité de survie est beaucoup plus grande pour les mutants résistants au proguanil que pour les mutants résistants à la chloroquine, pour prendre l'exemple de ces deux composés. Il faudra donc évidemment plus longtemps pour qu'émergent des mutants préexistants chloroquinorésistants que des mutants résistants au proguanil. »

A cet égard, la présence, dans le lait des femmes traitées, de petites quantités de pyriméthamine qu'ingère le nourrisson subissant une première infection caractérisée par une forte densité parasitaire, expose un large spectre de parasites mutants à des quantités sub-thérapeutiques de médicaments, situation idéale pour la sélection de souches résistantes. Des taux élevés d'immunité chez les hôtes potentiels établissent une discrimination parmi les quelques parasites représentant la première vague de résistance à la chloroquine; parmi les parasites initialement beaucoup plus nombreux qui résistent au proguanil ou à la pyriméthamine, certains survivent à la défense incomplète qu'oppose l'immunité acquise. Le fait que l'immunité soit plus forte chez les Africains que chez les habitants de l'Asie du Sud-Est et de l'Amérique du Sud peut expliquer dans une certaine mesure la lenteur de la transmission des souches chloroquinorésistantes de *P. falciparum* qui ont peut-être déjà été introduites en Afrique. La suggestion selon laquelle des souches de *P. falciparum* indigènes en Afrique et en Asie occidentale (zones historiquement connues pour héberger des parasites hypersensibles à la quinine) seraient incapables de produire des mutants résistants à la chloroquine a récemment été réfutée expérimentalement puisqu'on a pu produire cette résistance *in vitro* dans une souche provenant de Gambie.

Détection de la résistance

Le fait qu'un traitement n'exerce pas l'action attendue sur une infection palustre peut être signalé par un hôpital ou un dispensaire, soupçonné à la suite d'une augmentation anormale des cas pendant le traitement présomptif, ou constaté lors d'essais de médicaments. Il peut également être observé lorsque des cas de paludisme sont importés d'une partie du monde où la pharmacorésistance est répandue. Dans les localités d'où parviennent des rapports faisant présumer une résistance, et aussi dans les régions où les

réponses aux médicaments paraissent normales, il est indispensable d'obtenir des données de base sur le degré de sensibilité du parasite aux antipaludiques.

Plusieurs méthodes peuvent être employées sur le terrain et en clinique. Le choix de la méthode appropriée dépend du niveau d'immunité des sujets à examiner, de leur état clinique, du laps de temps durant lequel ils pourront être suivis et des risques de réinfection au cours de la période d'observation. Les méthodes suivantes ont été conçues pour déceler la résistance à la chloroquine chez *P. falciparum* mais sont adaptables à d'autres schizontocides (voir fig. 27 et annexe 5) :

1) épreuve type de terrain, consistant à administrer 25 mg/kg de chloroquine base pendant 3 jours (10 mg/kg les deux premiers jours, 5 mg/kg le troisième), avec une période d'observation de 7 jours (« épreuve de sept jours »);

2) la même épreuve, avec une période d'observation portée à 28 jours au total (« épreuve prolongée »). On ne la préférera à la première épreuve que si le malade n'est pas exposé à une nouvelle infection pendant 28 jours;

3) l'épreuve par dose unique (« variante ») consistant à administrer 10 mg/kg de chloroquine base. Cette épreuve sera choisie dans les circonstances suivantes :

i) lorsque, pour une raison quelconque, on ne peut pas poursuivre le traitement pendant 3 jours;

ii) dans les régions de forte endémicité où, par suite du degré élevé d'immunité de la population, une dose unique a été admise comme forme de traitement type;

iii) comme technique d'examen préliminaire avant application du traitement type de 3 jours.

Il y a un certain risque de vomissements après la première dose, surtout si le sujet est à jeun; ce mode d'administration est néanmoins préféré aux injections parce qu'il est sûr, facile et uniforme. L'épreuve est évaluée par examen d'étalements de sang en couche épaisse puisque la chute de la température n'est pas un critère fiable de l'action du médicament sur le parasite.

Sur le terrain, il n'est pas toujours possible d'exclure l'existence d'une transmission, et par conséquent de distinguer une recrudescence d'une réinfection. Pour cette raison, la détermination de la résistance de degré R II ou R III est fondée sur la réponse des formes sanguines asexuées au cours de la première semaine de traitement. C'est seulement dans le cas où la possibilité d'infections nouvelles peut être exclue que les observations poursuivies pendant 3 semaines supplémentaires (épreuve prolongée) conduiront à des conclusions plus fermes quant à la recrudescence de la parasitémie, permettant ainsi à l'observateur de distinguer entre sensibilité (S) et degré de résistance R I.

Pour des raisons évidentes les sujets gravement atteints seront exclus de l'étude et traités par la quinine par exemple. On exclura également les sujets atteints d'infections mixtes, notamment à *P. malariae* qui, bien que pharmacosensible, peut persister durant 7 jours. En revanche, il est souhaitable d'inclure dans l'épreuve des personnes à numération parasitaire élevée, c'est-à-dire des jeunes enfants dans les régions de forte endémicité. Chaque fois que possible, on mesurera l'excrétion urinaire de chloroquine

Interprétation des épreuves de terrain

1) Si les parasites asexués ne sont pas décelés au jour 6 et qu'ils n'ont pas reparu au jour 7, ils peuvent être soit sensibles (S) soit résistants au degré R I. Quand une réinfection peut être exclue pendant 28 jours, et qu'on a choisi l'épreuve prolongée, la non-réapparition des parasites au jour 28 indique qu'ils sont sensibles (S).

2) Si les parasites asexués disparaissent pendant au moins 2 jours consécutifs, mais réapparaissent et sont retrouvés le jour 7, ils sont résistants au degré R I (épreuve de sept jours). Quand une réinfection peut être exclue durant 28 jours, et qu'on a choisi l'épreuve prolongée, toute recrudescence de parasites asexués dans les 28 jours indique une réponse de type R I.

3) Si les parasites asexués subsistent dans le sang, mais que leur nombre est réduit, durant les premières 48 heures du traitement, à 25 % ou moins du niveau initial avant l'épreuve, ils sont résistants au degré R II.

4) Si le nombre de parasites asexués du sang est réduit de moins de 75 % pendant les premières 48 heures, s'il demeure constant ou s'il continue d'augmenter, les parasites sont résistants au degré R III à la dose standard du médicament.

Essais dans les hôpitaux et les centres de référence

La résistance du paludisme à falciparum aux schizontocides peut être évaluée non seulement à partir d'essais de terrain, mais aussi par l'étude clinique de la réponse de malades présentant une atteinte aiguë dans des hôpitaux et centres de référence spécialisés où des observations prolongées peuvent être effectuées dans des conditions excluant tout risque de réinfection. D'autre part les taux élevés de parasitémie qui caractérisent habituellement les infections aiguës permettent probablement une meilleure estimation de la sensibilité ou de la résistance que les taux faibles fréquents chez les porteurs asymptomatiques. On a pu adapter *P. falciparum* au singe nyctipithèque, ce qui permet d'étudier *in vivo* la sensibilité des parasites du paludisme humain aux médicaments.

Pour établir une relation entre les observations importantes effectuées sur le terrain et la caractérisation détaillée des souches dans les centres de recherche sur le paludisme humain, une coordination étroite entre ces deux sources de renseignements est nécessaire.

Épreuve *in vitro* de l'action d'un schizontocide sanguin contre *P. falciparum*

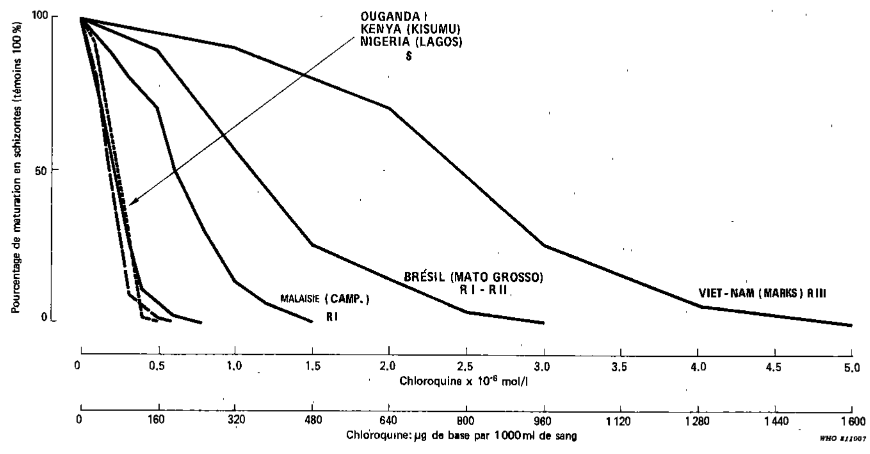
Les problèmes inhérents à la conduite des épreuves sur le terrain et dans les hôpitaux ont fait ressortir la nécessité d'une épreuve *in vitro* pouvant servir à étudier la réponse de *P. falciparum* à différents schizontocides. Elle doit réduire les variations, dues à l'immunité, de la réponse apparente au médicament, et éviter les problèmes pratiques que comporte la surveillance des sujets, qu'il est souvent difficile de suivre.

La maturation des parasites *in vitro* est inhibée par des amino-4 quinoléines comme la chloroquine ou l'amodiaquine, et par des inhibiteurs de la dihydrofolate-réductase, comme la pyriméthamine et le cycloguanil. On peut évaluer l'intensité de l'inhibition en comparant le degré de maturation obtenu dans des échantillons témoins de sang et celui qu'on observe dans les échantillons contenant le médicament. Le pourcentage de formes annulaires devenant des schizontes d'apparence normale à plus de deux noyaux fournit un élément utile pour l'évaluation quantitative de la maturation (voir annexe 6).

Cette épreuve a été largement employée sur le terrain ces dernières années et a été utile pour déterminer les schémas de réponse de *P. falciparum* à la chloroquine et à d'autres médicaments. Elle a récemment été adaptée à une microtechnique (voir annexe 6), le prélèvement d'échantillons de sang capillaire étant beaucoup plus acceptable que celui d'échantillons de sang veineux pour les populations de bien des régions touchées.

Les résultats préliminaires ont montré une bonne corrélation avec ceux de l'épreuve *in vivo*, particulièrement en ce qui concerne la sensibilité et les types R I et R III de résistance (Fig. 31). Cependant, il est nécessaire d'effectuer de nouvelles études sur le terrain en pratiquant parallèlement les épreuves *in vitro* et *in vivo* pour vérifier dans quelle mesure l'épreuve *in vitro* est un indicateur fiable du niveau de la réponse au médicament dans une région donnée.

Fig. 31. Sensibilité de *P. falciparum* à la chloroquine *in vitro* et *in vivo*[1]



[1] D'après : OMS, Série de Rapports techniques, N° 529, 1973.

CHAPITRE 6

UTILISATION CLINIQUE DES ANTIPALUDIQUES

La poudre de quinquina, premier remède spécifique contre les « fièvres intermittentes » a été employée par les médecins dès le début du dix-septième siècle, mais elle était souvent administrée au petit bonheur et sans grande efficacité. Comme l'a souligné Russell (1955), cela tenait à des raisons multiples, notamment à la confusion entre le quinquina et diverses autres substances végétales, à l'altération frauduleuse de l'« écorce des jésuites », à l'insuffisance du dosage et l'imprécision du diagnostic des infections paludéennes.

Même au milieu du dix-neuvième siècle, alors que l'usage de la quinine était largement répandu, les résultats n'étaient pas toujours satisfaisants, cette fois pour d'autres raisons, dont la variation de la réponse des plasmodiums humains aux différents stades de leur cycle évolutif, l'existence de quatre espèces différentes et de plusieurs souches géographiques au sein d'une même espèce, l'incertitude de l'issue du traitement due à la variation du degré d'immunité entre individus et entre groupes, et l'incompréhension des phénomènes de rechute.

Le vingtième siècle nous a donné une série de médicaments antipaludiques de synthèse très efficaces, a éclairci les mystères de la phase exoérythrocytaire de l'évolution du plasmodium humain et a dévoilé certains des aspects les plus subtils et les plus complexes de la réponse immunitaire. Cependant, les perspectives thérapeutiques de la chimiothérapie du paludisme se sont à nouveau assombries avec l'apparition et la diffusion de plasmodiums humains présentant une résistance plus ou moins grande à la plupart des composés de synthèse. En outre, à mesure qu'apparaissaient des antipaludiques plus actifs et que leur emploi se répandait, on a signalé divers effets secondaires dus au traitement ou à la prophylaxie à long terme, sans toujours pouvoir bien les expliquer.

Il semble toutefois qu'aujourd'hui, les erreurs thérapeutiques soient souvent attribuables à un diagnostic tardif ou erroné, en particulier dans de nombreux pays développés où les médecins connaissent mal les manifestations protéiformes de cette maladie et d'autres infections tropicales. C'est pourquoi il n'est peut-être pas superflu de donner ici une description succincte des symptômes et des variations rencontrés dans l'évolution clinique du paludisme.

Évolution clinique du paludisme

Après une période d'incubation de 4 à 37 jours dans la plupart des cas de paludisme transmis naturellement (avec certaines souches de *P. vivax*, la période d'incubation peut atteindre plusieurs mois), les premiers signes

avant-coureurs apparaissent plus ou moins soudainement, sous forme de maux de tête, malaises, anorexie, nausées, douleurs musculaires, fatigue et étourdissements. Cependant, il faut souligner que dans bien des cas, des personnes ayant pris des médicaments prophylactiques pendant leur séjour dans une zone impaludée et pendant un certain temps après leur retour dans une région tempérée peuvent présenter les symptômes cliniques dans l'année qui suit l'infection, en particulier par *P. vivax, P. ovale* et *P. malariae;* dans les mêmes conditions il est rare, en revanche, de voir des infections à *P. falciparum* plus de 3 mois après le retour dans un pays non impaludé.

D'ordinaire, l'accès débute par une sensation de froid accompagnée de frissons, de pâleur et de cyanose; chez les enfants, on observe parfois des convulsions. D'autres symptômes (toux sèche, douleurs abdominales, vomissements, etc.) peuvent faire diagnostiquer à tort une grippe ou une affection gastro-intestinale. Lorsque le paludisme est causé par une transfusion de sang infecté, on risque d'incriminer diverses complications chirurgicales. La fièvre peut durer plusieurs jours avant qu'apparaisse une périodicité. L'accès typique comporte successivement une phase de sensation de froid avec frissons, une phase de sensation de chaleur et une phase de sudation, qui se produisent toutes les 48 heures pour le paludisme à vivax et à ovale, et toutes les 72 heures pour la fièvre quarte.

Ces accès typiques sont loin d'être courants. D'une part, chez les individus qui ont déjà été atteints du paludisme, on observe parfois lors de la réinfection des symptômes modifiés et souvent relativement bénins. D'autre part, chez les individus non immuns, l'évolution clinique présente souvent des anomalies qui, dans le cas de l'infection à falciparum, peuvent être trompeuses, dangereuses et parfois fatales. Il n'est pas rare que le tableau clinique du paludisme à falciparum se limite à une fièvre irrégulière précédée des symptômes indistincts habituels. Les plasmodiums de cette espèce se multipliant rapidement et ayant tendance à envahir les organes internes, des complications graves peuvent apparaître avec une soudaineté alarmante. Somnolence, coma, délire, diarrhée sanguinolente, anémie hémolytique sévère, œdème pulmonaire, hyperthermie, syndrome de choc et insuffisance rénale indiquent l'atteinte des divers organes. Dans tous les cas de paludisme à falciparum, il est indispensable de poser rapidement le diagnostic et d'instituer immédiatement un traitement approprié, en particulier chez les sujets non immuns.

Chez les enfants, l'infection paludéenne peut simuler de nombreuses maladies et masquer des complications chirurgicales.

On trouvera des exposés détaillés sur le diagnostic clinique et différentiel du paludisme dans les traités classiques. De nos jours, avec les voyages de masse vers les régions tropicales où la maladie est endémique, le risque d'infection a beaucoup augmenté, même si le séjour se limite à une brève escale dans un aéroport; il faut donc souligner encore une fois qu'il est de la plus grande importance de diagnostiquer rapidement et sûrement le paludisme chaque fois qu'on est en présence d'une fièvre d'origine incon-

nue. Il faut demander systématiquement à tous les patients des renseignements précis sur leurs déplacements et leurs antécédents médicaux. Les informations concernant les pays visités permettront d'autre part d'envisager une éventuelle pharmacorésistance.

Si la découverte de plasmodiums dans le sang permet à coup sûr de diagnostiquer le paludisme, un seul résultat négatif n'est pas concluant. En présence d'un cas suspect, il faut réaliser plusieurs étalements épais et les faire examiner par un microscopiste compétent. L'identification de l'espèce à laquelle appartient le parasite donne des indications utiles pour le traitement.

S'il n'est pas possible d'examiner rapidement des étalements et si le diagnostic de paludisme n'a pas été écarté, il faut sans tarder instituer un traitement approprié. On fera donc un prélèvement de sang, mais on n'attendra pas les résultats de l'analyse pour commencer le traitement.

En cas de paludisme à falciparum confirmé, il faut vérifier la disparition des parasites après traitement par une série d'examens hématologiques (avec évaluation de la densité parasitaire, de préférence par dénombrement) à intervalles rapprochés, si possible quotidiennement, afin de suivre les résultats du traitement. On procédera à un examen hématologique hebdomadaire pendant les 4 semaines qui suivront le traitement, afin de pouvoir déceler toute recrudescence de l'infection. La réapparition d'une parasitémie chez un patient dans une région non impaludée peut indiquer, soit qu'on a administré le médicament à une dose insuffisante, soit qu'on a affaire à une souche de plasmodium résistante au composé employé.

De nombreuses personnes sont mortes ou ont mis très longtemps à guérir du paludisme à cause d'un diagnostic ou d'un traitement trop tardifs. Si l'on se rappelle qu'un seul schizonte érythrocytaire de *P. falciparum* contient en moyenne 8 à 24 mérozoïtes et que la multiplication du parasite se répète à chaque cycle de développement érythrocytaire, soit toutes les 48 heures, on comprend qu'une infection initiale même très légère peut rapidement déborder les défenses du patient. La proportion des hématies parasitées atteint parfois rapidement 5 %, 10 % et même 20 % dans les étalements et cela ne rend encore pas pleinement compte de la concentration des parasites dans les organes internes. Il apparaît que, quand la numération parasitaire dans le sang périphérique atteint 10 % du nombre des érythrocytes, le taux de décès chez les patients non immuns dépasse 50 % malgré le traitement, parce que le système nerveux central est atteint.

Traitement du paludisme aigu[1]

Le principal objectif du traitement du paludisme aigu est l'élimination des formes érythrocytaires des plasmodiums du sang circulant et des organes internes, où elles provoquent les symptômes morbides. Un second

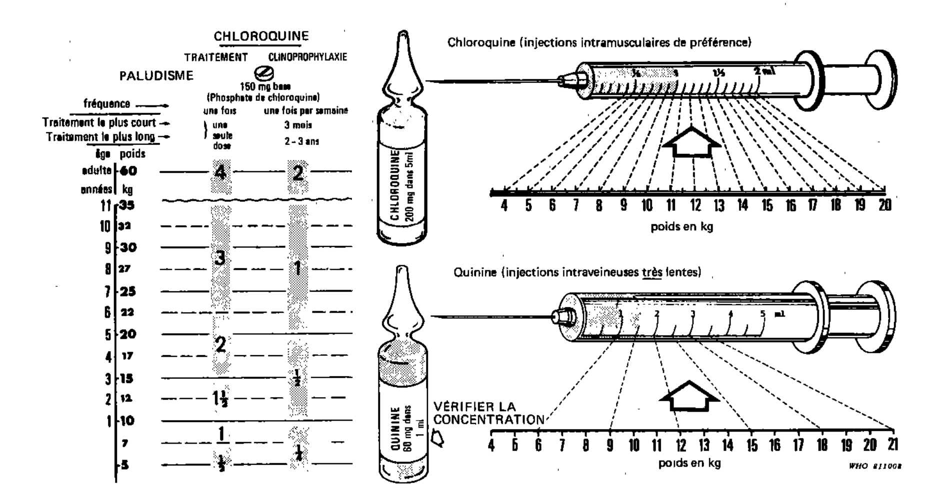
[1] Quand le traitement du paludisme est principalement assuré par des auxiliaires de santé, il faut établir des schémas posologiques pour les principaux médicaments. Les indications données dans la figure 32 peuvent être utiles à cet égard.

objectif, non moins important, est de maintenir le patient en bonne condition physiologique en luttant contre les effets de la maladie par divers moyens. La vigilance clinique et l'appréciation de l'état de chaque patient sont de la plus grande importance. On n'insistera jamais trop sur l'utilité de bons soins infirmiers. Les médicaments thérapeutiques les plus utiles sont les schizontocides à forte activité, à savoir la quinine, les amino-4 quinoléines et, en cas de résistance à ce dernier groupe, certains composés plus récents. Le traitement initial du paludisme aigu est le même quelle que soit l'espèce du parasite, sauf dans certains cas particuliers (infection sévère à *P. falciparum* chez des enfants ou des sujets non immuns, par exemple). C'est le traitement d'entretien du paludisme à rechutes qui varie selon les espèces.

Les souches de parasites d'origines géographiques diverses pouvant être plus ou moins sensibles aux médicaments sans qu'il y ait à proprement parler résistance, le schéma thérapeutique ne doit pas être trop rigide. A part un éventuel ajustement de la posologie en fonction du poids corporel, le médecin traitant se laissera guider à cet égard par les symptômes cliniques et par les résultats des examens hématologiques. En cas d'aggravation des symptômes, il conviendra d'instituer un traitement spécifique et général, conformément aux indications données dans la section suivante.

Il faut insister sur l'activité sélective de certains antipaludiques employés pour le traitement des infections aiguës dues à une quelconque des quatre espèces de plasmodiums humains, car une certaine confusion semble régner à ce sujet.

Fig. 32. Injections de chloroquine et de quinine [1]



[1] Avec l'autorisation de l'Oxford University Press, d'après King, M. et al. (1978) *Primary child care,* Oxford, Oxford University Press, p. 312, 315.

Bien qu'elle ait été en partie supplantée par les antipaludiques de synthèse modernes, la quinine reste un médicament actif et fiable. On peut l'administrer sous forme de bichlorhydrate ou de sulfate, en solution, en capsules ou en comprimés. Certains comprimés dragéifiés risquent de ne pas être entièrement absorbés si l'enrobage a durci après un stockage prolongé. Les enfants tolérant bien la quinine, il faut leur administrer la dose maximale correspondant à leur poids. Toutefois, la quinine n'exerce pleinement son effet curatif qu'après au moins une semaine ou 10 jours de traitement, raison pour laquelle on préfère d'ordinaire les amino-4 quinoléines. La chloroquine est généralement l'agent thérapeutique le plus efficace. Son efficacité et la rareté des effets secondaires ont été confirmées par plus de 30 ans d'utilisation dans le monde entier. Sous forme de biphosphate ou de sulfate de chloroquine, elle est commercialisée sous un grand nombre de marques, en comprimés renfermant 100 à 300 mg de base ou en solutions à 4 %-5 % pour administration parentérale. L'amodiaquine et l'amopyroquine ont une action antiplasmodique semblable à celle de la chloroquine et certaines observations donnent à penser que ces deux médicaments sont légèrement plus actifs contre les souches de *P. falciparum* qui présentent une sensibilité atténuée à la chloroquine.

La primaquine, la pyriméthamine et le proguanil (ou leurs dérivés) ne sont pas suffisamment efficaces comme schizontocides pour qu'on puisse les employer pour le traitement du paludisme aigu. En revanche, diverses associations de quinine et de chloroquine, pyriméthamine, sulfones ou sulfamides ont été employées sur des patients qui réagissaient lentement à la chloroquine employée seule. On trouvera aux pages 138-139 d'autres renseignements sur le traitement du paludisme à falciparum résistant à la chloroquine.

TABLEAU 7. TRAITEMENT D'UN ACCÈS SIMPLE DE PALUDISME CHEZ UN ADULTE DE POIDS MOYEN (60 kg)

	Chloroquine (base)	Amodiaquine (base)[1]	Quinine[2]
Jour 1	600 mg	600 mg	1 800 mg (2 000 mg) en doses fractionnées
puis, 6 heures plus tard :	300 mg	200 mg	
Jour 2	300 mg	400 mg	1 800 mg (2 000 mg) en doses fractionnées
Jour 3	300 mg	400 mg	1 200 mg (1 300 mg) en doses fractionnées
Jour 4	300 mg (si nécessaire)	400 mg (si nécessaire)	1 200 mg (1 300 mg) en doses fractionnées
Jours 5 à 7	300 mg (si nécessaire)	400 mg (si nécessaire)	1 200 mg (1 300 mg) en doses fractionnées
Dose totale	1 500 mg de chloroquine-base (plus si nécessaire)	1 600 mg d'amodiaquine-base (plus si nécessaire)	9 600 mg à 14 000 mg sur 7 à 10 jours

[1] Les doses d'amodiaquine indiquées ici ont été établies en fonction de la teneur originale (200 mg) en amodiaquine-base des premières formulations commerciales de ce médicament. Il semble qu'un nouveau type de comprimé contenant 150 mg d'amodiaquine-base soit maintenant disponible. En cas d'utilisation de ce type de comprimé, la posologie pourra être la même pour l'amodiaquine et la chloroquine.

[2] La plupart des formulations récentes de sels de quinine contiennent 300 mg par comprimé. La dose totale de quinine pour le traitement est administrée à raison de 6 comprimés par jour les deux premiers jours et de 4 comprimés par jour les cinq à dix jours suivants. Certains auteurs préfèrent toutefois maintenir la dose quotidienne à 1800 mg pendant 7 jours. Les doses indiquées entre parenthèses correspondent à la teneur en quinine de comprimés dont la formulation est encore de 10 grains ou de 650 mg par comprimé.

Le tableau 7 indique le traitement par voie buccale généralement conseillé pour les cas de paludisme de gravité moyenne chez des adultes de poids moyen.

Dans les régions exemptes de paludisme, on peut prévenir la recrudescence de l'infection à falciparum par un traitement d'entretien à raison de 300 mg de chloroquine ou d'amodiaquine une fois par semaine pendant 1 mois.

La mépacrine ne figure pas dans le tableau ci-dessus, car ce médicament périmé peut provoquer divers effets indésirables. Toutefois, si l'on ne dispose d'aucun autre composé et si l'on peut se procurer des stocks de mépacrine, on l'administrera à raison de 200 mg toutes les 6 heures le premier jour, puis de 300 mg par jour pendant les 6 jours suivants pour atteindre une dose totale de 2 600 mg.

Le tableau 7 montre aussi qu'il est très important d'administrer une dose de charge dès le premier jour pour obtenir le plus rapidement possible une forte concentration dans le plasma. Cela est moins important avec la quinine, dont la biodisponibilité est plus rapide, mais qui est aussi rapidement excrétée.

La plupart de ces médicaments, qui sont généralement présentés sous forme de comprimés, sont extrêmement amers, et certains patients, en particulier les enfants, peuvent avoir du mal à les avaler. On peut les y aider en leur faisant boire abondamment du lait ou du jus de fruits; on peut aussi mélanger le comprimé réduit en poudre avec du miel ou de la confiture. Il faut s'assurer que le patient avale bien les comprimés et ne les vomit pas par la suite.

Les antipaludiques peuvent être administrés sous forme de suppositoires avec un effet satisfaisant. Cette méthode est assez courante dans plusieurs pays, mais elle est en général réservée à la pratique pédiatrique. Pour ce type de traitement, la dose d'amino-4 quinoléines est doublée par rapport au traitement par voie buccale.

Traitement de l'infection recrudescente ou récurrente

Le traitement radical vise à éliminer complètement l'infection paludéenne de manière à éviter toute recrudescence ou rechute ultérieure. Dans les infections à falciparum, un traitement approprié avec un schizontocide sanguin efficace devrait aboutir à la disparition complète et définitive des formes asexuées de plasmodium, car il n'y a pas pour cette espèce de phase exoérythrocytaire latente.

Les formes sexuées de *P. falciparum* (gamétocytes mâles et femelles) ne sont pas éliminées du sang par les composés schizontocides d'usage courant.

Dans les infections à *P. vivax, P. ovale* et *P. malariae,* le traitement schizontocide élimine normalement les trophozoïtes et les gamétocytes, mais

la plupart des patients subiront des rechutes tardives d'infection à vivax et à ovale dues à la présence de formes exoérythrocytaires latentes dans le foie.

On fait une distinction entre « recrudescence » et « rechute » selon l'origine du regain d'activité plasmodique, mais en pratique il n'est pas toujours facile de différencier cliniquement ces deux phénomènes. La réapparition des symptômes et des plasmodiums dans le sang peut avoir différentes causes. Premièrement, il se peut que le traitement n'ait pas éliminé tous les parasites à cause d'un mauvais dosage du médicament approprié, soit par suite d'une erreur de la personne responsable du traitement, soit parce que le patient n'a pas suivi la posologie prescrite ou a rejeté une partie du médicament ingéré en vomissant.

Deuxièmement, la dose ingérée, bien que généralement adéquate, peut avoir été insuffisante si le patient était particulièrement corpulent et la parasitémie relativement forte, qu'il se soit agi de *P. falciparum* ou de n'importe quelle autre espèce.

Enfin, et en particulier avec *P. falciparum*, il est possible que la posologie usuelle d'un médicament efficace soit insuffisante, parce que la souche en cause présente une résistance spécifique aux composés ou au groupe de composés employés. Dans ce cas, il faut poursuivre le traitement avec d'autres médicaments auxquels cette souche est sensible. On trouvera aux pages 138-139 le détail de la marche à suivre.

Quoi qu'il en soit, on peut prévenir les infections recrudescentes dues à *P. falciparum* ou à d'autres espèces de plasmodiums qui ne sont pas vraiment résistantes à la quinine ou aux amino-4 quinoléines administrées à une dose suffisante pour l'atteinte aiguë, en instituant un traitement d'entretien avec un bon schizontocide administré à dose clinoprophylactique. L'administration de chloroquine ou d'amodiaquine (300 mg de base une fois par semaine) pendant 4 à 8 semaines devrait suffire dans la plupart des cas; dans les régions où l'on sait qu'il y a une résistance aux amino-4 quinoléines, on peut avoir recours à un autre traitement clinoprophylactique court en associant un sulfamide à un composé antifolique.

Quand un programme local d'éradication du paludisme a réussi, ou est sur le point de réussir, à interrompre la transmission, il peut être souhaitable de prévenir le retour du paludisme en éliminant le plus tôt possible les gamétocytes de *P. falciparum* qui ne sont pas affectés par des schizontocides comme les amino-4 quinoléines ou la quinine. Dans ce cas particulier, une dose unique de 45 mg de primaquine suffit à détruire les gamétocytes de *P. falciparum* présents dans le sang. On peut aussi administrer deux doses de 25 mg de pyriméthamine à une semaine d'intervalle, ce qui peut produire l'effet sporontocide désiré et empêcher la transmission par le moustique, à condition que la souche ne soit pas résistante à ce médicament.

Dans les véritables rechutes, dues surtout à *P. vivax*, mais aussi à *P. ovale*, une certaine proportion de cas présenteront une récurrence des

symptômes et de la parasitémie à des intervalles variables, de plusieurs semaines ou de plusieurs mois, après une guérison apparente de l'atteinte aiguë grâce à des composés schizontocides. Dans ce cas, pour obtenir une guérison radicale, il faut traiter le malade avec une des amino-8 quinoléines généralement employées, dont la primaquine, la plus connue, est le plus actif et le moins toxique des médicaments de cette série. La posologie habituellement recommandée est de 15 mg de primaquine par jour pendant 14 jours. Les observations relatives à un grand nombre de malades traités de cette manière, même dans des régions où le déficit en G6PD est très répandu, indiquent que ce traitement est généralement bien toléré et que l'hémolyse, quand elle se produit, est modérée et se limite d'elle-même. Si l'on réduit la durée de ce traitement à 5-7 jours, la proportion des guérisons radicales baisse notablement. Par contre, si la dose quotidienne est portée à 30 mg, les résultats sont encore plus satisfaisants, étant donné que les chances d'obtenir une guérison radicale dépendent de la dose totale administrée. Cependant, les effets secondaires (douleurs abdominales, diarrhées et autres symptômes gastro-intestinaux) sont plus fréquents. C'est pour cette raison, et en particulier à cause des risques d'effets hémolytiques chez les patients souffrant d'un déficit en G6PD, que la primaquine ne doit être administrée à dose quotidienne élevée que sous surveillance médicale[1].

D'après certaines observations, il existe des souches de *P. vivax,* particulièrement dans le Pacifique du Sud-Ouest, contre lesquelles il faut employer une dose quotidienne de 22,5 à 30 mg pendant 14 jours. Il va de soi qu'il faut suivre de près ce traitement pour éviter des effets secondaires graves.

Dans les cas de ce genre, on peut obtenir d'aussi bons résultats en administrant 45 mg de primaquine et 600 mg de chloroquine une fois par semaine pendant 8 semaines, mais cette posologie risque de poser certains problèmes pratiques.

Il est douteux que le traitement radical du paludisme à vivax soit nécessaire si le patient vit dans une région d'endémie où la transmission de l'infection se poursuit et où la réinfection est probable. Il peut être préférable d'administrer le traitement schizontocide habituel pour traiter l'atteinte de première invasion et de prévenir le patient de la probabilité d'une rechute (impossible à distinguer d'une réinfection), et de traiter les symptômes récurrents soit par une autre cure schizontocide, soit par l'association d'un schizontocide et d'une amino-8 quinoléine administrés selon la posologie habituelle. Si le patient est déjà soumis à un traitement

[1] En France, on employait, et on emploie encore parfois, pour obtenir la guérison radicale du paludisme à rechutes, une association de deux amino-8 quinoléines, commercialisée sous le nom de Rhodopraequine. La posologie adoptée pour cette préparation, qui contient 10 mg de chaque composé, était de 3 comprimés par jour pendant les 3 premiers jours, puis 3 comprimés une fois par semaine pendant les 6 semaines suivantes. Il était recommandé d'appliquer ce traitement après le traitement schizontocide classique. Une autre solution, qui est encore parfois adoptée, consiste à administrer selon la même posologie une association de Rhodopraequine et de chloroquine distribuée sous le nom de Prémaline.

clinoprophylactique, la rechute est peu probable. Cependant, dans les cas de paludisme importé dans une région non impaludée, un traitement radical peut être souhaitable, en particulier pour les patients susceptibles d'avoir été infectés par 2 espèces de plasmodiums et chez lesquels une infection latente à vivax peut accompagner un paludisme à falciparum patent.

Traitement de l'infection grave

Comme on l'a déjà mentionné, toute infection à *P. falciparum* chez un individu non immun peut prendre le caractère d'une urgence médicale. Il faut toujours entreprendre un traitement immédiat, que le patient présente ou non des symptômes d'atteinte du système nerveux central (accès pernicieux) ou d'autres organes (forte céphalée, prostration, délire, hyperthermie, collapsus, jaunisse, diarrhée), du moment que l'examen hématologique révèle une forte parasitémie, avec ou sans présence de schizontes de *P. falciparum* arrivant à maturité. Le tableau clinique de cette infection peut évoluer avec une soudaineté alarmante, et la survie du patient dépend de la compétence du médecin et du personnel infirmier, guidés par un microscopiste qualifié. La complexité du tableau clinique du « paludisme pernicieux » est telle que son traitement demande une évaluation individuelle de chaque cas par un personnel expérimenté et une hospitalisation dans un établissement équipé pour les analyses hématologiques et biochimiques nécessaires. Cela n'est cependant pas toujours possible, et il faut dire qu'on a vu des cas tout aussi bien traités chaque fois qu'on a pu faire appel à un clinicien expérimenté et utiliser les quelques installations indispensables.

Le dénombrement des parasites et la numération érythrocytaire renseignent bien sur l'évolution de la maladie et sa réponse au traitement. Pour déterminer le pourcentage d'érythrocytes infectés, le plus simple est d'utiliser un étalement mince. Il faut compter au moins 1 000 érythrocytes et noter le nombre de cellules infectées et, si possible, le nombre de parasites car il est fréquent qu'une cellule soit infectée par plusieurs parasites. On peut évaluer les progrès accomplis en continuant à suivre l'indice de parasitémie et l'indice hématologique pendant 4 à 5 jours après le début du traitement. Dans bien des cas, l'examen hématologique donne une meilleure indication de la gravité du cas que le tableau clinique. Tout patient chez qui le pourcentage d'érythrocytes envahis par *P. falciparum* atteint ou dépasse 2 % doit être considéré comme gravement malade. La coïncidence d'une numération parasitaire élevée (plus de 100 000 unités par mm^3) et d'une faible numération érythrocytaire totale (moins de 2 millions d'unités par mm^3) est un signal d'alerte indiquant qu'il faut pratiquer une transfusion sanguine.

Chaque fois que c'est possible, il faut établir l'origine de l'infection paludéenne pour préparer les mesures nécessaires au cas où l'on aurait affaire à une souche de *P. falciparum* résistante aux amino-4 quinoléines.

Selon l'état du patient, on instituera immédiatement un traitement antipaludique spécifique ou on appliquera d'abord d'autres mesures d'urgence. Si

le malade arrive à l'hôpital en présentant des symptômes dangereux, il faut prendre immédiatement des mesures pour les atténuer, sans oublier que l'injection intraveineuse de quinine peut lui sauver la vie.

Traitement général

En cas de syndrome de choc associé à une hypovolhémie, la première intervention à pratiquer est l'administration de liquide par voie intraveineuse. On a longtemps employé pour cela du soluté isotonique glucosé, mais aujourd'hui il est préférable d'utiliser le dextran 40 à faible viscosité, qui reste plus longtemps dans la circulation. Le dextran est administré en solution à 10 % dans un soluté physiologique glucosé. Une perfusion intraveineuse de 500 ml triple à peu près le volume sanguin et a aussi un effet antithrombique. Si l'oligurie persiste, il ne faut pas perfuser trop de liquide car on risque une augmentation excessive du volume du plasma qui peut provoquer un œdème pulmonaire. Un traitement judicieux doit viser à rétablir un volume circulant suffisant sans détruire l'équilibre électrolytique.

Il faut établir un bilan liquidien et administrer des liquides par voie buccale aussitôt que possible. Si ceux-ci ne peuvent être administrés que par voie intraveineuse, les besoins quotidiens pour un patient adulte de poids moyen sont d'environ 2,5 l.

Chaque médecin décidera en fonction de son expérience et de son jugement s'il convient d'employer des agents sympathomimétiques (par exemple des vasoconstricteurs comme le sulfate d'isoprénaline) pour le traitement de l'état de choc. Les patients en état de choc étant sujets à divers troubles pulmonaires, y compris l'œdème, l'oxygénothérapie par sonde nasale est parfois indiquée.

Comme on l'a déjà mentionné, la transfusion sanguine est indiquée si on observe à la fois, dans les infections à falciparum, une forte densité parasitaire et une densité érythrocytaire inférieure à 2 millions d'unités par mm^3 ou un hématocrite inférieur à 30 %. Il est indispensable de faire des essais de compatibilité croisée.

Dans le paludisme cérébral (accès pernicieux) avec symptômes prononcés d'atteinte du système nerveux central, on peut obtenir des résultats positifs en administrant des stéroïdes, qui semblent atténuer l'œdème cérébral par leur action sur l'endothélium des capillaires. On peut administrer par voie intraveineuse et en plusieurs doses soit de la dexaméthasone (20 à 40 mg en 24 heures) soit de la prednisolone (100 à 200 mg en 24 heures).

Si le patient a des convulsions ou est agité ou anxieux, il ne faut pas hésiter à administrer un sédatif. Il vaut mieux éviter la morphine; le thiopental sodique, la chlorpromazine sodique ou le paraldéhyde sont préférables.

En cas d'hyperthermie, on peut éponger le malade avec de l'eau tiède et l'exposer à l'air frais, en vérifiant périodiquement sa température rectale.

Des soins compétents et attentifs améliorent grandement les chances de guérison. Il faut enregistrer heure par heure la température, le pouls, le rythme respiratoire et la tension artérielle, car il y a des risques de collapsus cardiovasculaire et de dépression respiratoire. Il faut aussi prélever des échantillons de sang une fois par jour pour mesurer la bilirubine, l'urée sanguine, la teneur en azote, la numération parasitaire et d'autres indices hématologiques, et tenir un dossier médico-hospitalier détaillé. On déterminera le taux d'urée sanguine et l'indice électrolytique pour avoir une idée de l'atteinte rénale. Chez les patients prostrés, on utilisera une sonde stérile pour recueillir l'urine et en mesurer la densité, les protéines, les dépôts cellulaires et les produits de décomposition de l'hémoglobine. On mesurera la prise de liquide et le volume d'urine et de vomissements et on pèsera le patient une fois par jour. En cas d'insuffisance rénale, il faudra pratiquer sans tarder une hémodialyse ou une dialyse péritonéale si on constate une oligurie ou une anurie et si le taux d'urée sanguine augmente rapidement (plus de 16 mmol/l) [1].

Il n'est pas rare que les vomissements et la diarrhée provoquent une perte de sodium. Il faut corriger l'acidose par des injections intraveineuses de solution de bicarbonate de sodium. Chez les patients oliguriques ou surhydratés on peut essayer l'administration d'un diurétique comme le frusémide à une dose pouvant atteindre 500 mg par jour, mais il y a certains risques d'effets toxiques. Le mannitol a été employé dans certains cas. En cas d'insuffisance hépatique, on peut injecter de la phytoménadione (vitamine K).

---

[1] Il n'est peut-être pas superflu de donner ici une description succincte de la technique de la dialyse péritonéale. On injecte un anesthésique local dans la partie centrale inférieure de la paroi abdominale et on introduit une aiguille à canal de grand diamètre dans la cavité péritonéale. On injecte ensuite lentement un des deux solutés stériles suivants :

lactate de sodium	5,0 g
chlorure de sodium	5,6 g
chlorure de magnésium	0,15 g
chlorure de calcium	0,39 g
dextrose	13,6 g
eau distillée	1 litre

ou

acétate de sodium hydraté	4,7 g
chlorure de sodium	5,0 g
chlorure de calcium	0,32 g
chlorure de magnésium	0,15 g
dextrose anhydre	17,0 g
eau distillée	1 litre

On peut ajouter 250 mg de chlorure de potassium à chaque litre de ces deux solutés si le sérum contient peu de potassium. Le deuxième soluté est peut-être plus efficace pour la prévention de la péritonite accidentelle.

Pour les adultes, on injecte 1,5 à 2 litres de la solution par l'aiguille à grand débit, qu'il faut remplacer par un cathéter stérile étroit à trous latéraux. Le liquide injecté doit être évacué toutes les une à deux heures pendant la journée et remplacé par un litre de solution stérile fraîche. Il faut poursuivre la dialyse pendant quelque temps après la réapparition de la diurèse normale.

L'utilité de l'héparine, conseillée en cas d'apparition de signes de coagulation intravasculaire disséminée, est controversée, et d'après certains avis récents, ce produit présente peu d'intérêt. On a essayé d'autres traitements (comme des injections d'urée) mais leur utilité n'est pas unanimement reconnue.

Traitement spécifique

Il faut commencer le traitement spécifique dès que les signes et symptômes cardiovasculaires, pulmonaires ou cérébraux qui menacent la vie du patient ont disparu. Dans de nombreux cas on peut combiner l'intervention non spécifique et le traitement antipaludique.

Le médicament le plus efficace est la quinine, qui a retrouvé sa supériorité par rapport à la chloroquine depuis qu'on a découvert l'existence dans certaines régions du monde de souches de *P. falciparum* résistantes à la chloroquine. Il est évident qu'en présence de signes et symptômes d'une infection grave (coma, convulsions, vomissements, diarrhée), il faut administrer ce médicament par injection. Les médecins expérimentés se prononcent en général en faveur de l'administration intraveineuse de la quinine, mais dans certains pays des praticiens particulièrement prudents mettent en garde contre le danger d'une chute soudaine de la tension artérielle ou d'une hypersensibilité à la quinine et conseillent l'injection intramusculaire.

Pour l'administration intraveineuse de la quinine il faut respecter le principe d'une forte dilution et d'une injection très lente. La meilleure méthode consiste à donner le médicament au goutte-à-goutte, dilué dans 500 ml de soluté salin glucosé, de plasma ou de solution de dextran. La dose initiale pour adultes (500 à 1 000 mg de chlorhydrate ou de bichlorhydrate de quinine) devra ainsi être administrée sur une heure ou deux. Au besoin, on peut renouveler l'injection dans les 24 heures, mais la dose totale de quinine administrée pendant cette période ne doit pas dépasser 2 000 mg.

Si l'on n'est pas équipé pour la perfusion intraveineuse, on peut administrer des doses plus faibles de quinine (250-500 mg), diluées dans 20 ml de soluté salin glucosé, en injections intraveineuses; il faut employer une aiguille fine et pousser l'injection en dix minutes au minimum, montre en mains. Une injection plus rapide peut provoquer une baisse de tension artérielle et une arythmie cardiaque.

On peut aussi administrer la quinine par injection intramusculaire, bien que cela présente quelques inconvénients, à condition que la solution de chlorhydrate de quinine soit stérile et proche de la neutralité, que le point d'injection soit bien choisi [1], que chaque dose ne dépasse pas 1 000 mg et que la dose totale soit inférieure à 2 000 mg par 24 heures.

---

[1] Par voie intramusculaire, la quinine doit être injectée profondément dans les muscles fessiers, de 6 à 7,5 cm au-dessous du centre de la crête iliaque. Il faut s'assurer scrupuleusement de la stérilité de la seringue, de l'aiguille et de la solution. Certaines préparations de marque, à

Certains cliniciens estiment que chez les patients gravement atteints, le métabolisme de la quinine est ralenti à cause de l'affaiblissement de la fonction hépatique. Pour éviter les effets toxiques de ce médicament, ils conseillent de l'administrer à la dose relativement faible de 10 mg/kg, avec un intervalle optimal de 12 heures entre les prises. Après la réponse initiale au médicament, la dose peut être portée à 20 mg/kg, voire à 30 mg/kg au besoin.

Pour l'administration intraveineuse de quinine et la perfusion de liquide, il a été recommandé d'adopter les doses suivantes (Hall, 1976) :

Poids du patient (kg)	*Dose quotidienne de quinine* (mg)	*Volume quotidien de liquide* (ml)	*Nombre de perfusions intraveineuses*	*Débit* (ml/h)
5	100	200	1	25
10	200	200	1	50
25	500	500	2	63
50	1 000	1 000	2	125

Note : La prise quotidienne de liquide par voie intraveineuse recommandée est de 20 ml/kg, et de 40 ml/kg chez les jeunes enfants. La durée normale de perfusion doit être de 4 heures pour réduire au minimum les effets toxiques éventuels du médicament.

Il faut dès que possible substituer le traitement buccal à l'administration parentérale.

La *chloroquine* donne d'aussi bons résultats que la quinine pour les souches de *P. falciparum* sensibles aux amino-4 quinoléines. En cas d'atteinte grave, on peut administrer la chloroquine soit par voie intraveineuse, soit par voie intramusculaire. Pour l'injection intraveineuse, les principes décrits pour la quinine restent valables. La dose unique pour adultes est en moyenne de 200-300 mg de base en solution à 4 %-5 %. S'il est indiqué d'administrer du soluté salin glucosé ou du dextran par perfusion intraveineuse, on peut en profiter pour ajouter de la chloroquine au goutte-à-goutte.

On préfère en général les injections intramusculaires de chloroquine, qui agissent presque aussi vite que les injections intraveineuses et qui sont généralement bien tolérées. On peut administrer plusieurs fois une dose de 300-400 mg de base (10 ml d'une solution à 5 %) jusqu'à un total de 900 mg en 24 heures. [1] Le traitement par voie orale devra être institué aussitôt que possible.

---

base de quinine + uréthane ou de quinine + antipyrine, sont moins douloureuses à l'injection que le chlorhydrate de quinine. Même ainsi, des indurations locales peuvent apparaître chez certaines personnes et elles mettent très longtemps à se résorber. Il ne faut pas oublier qu'en cas de thrombocytopénie grave avec densité de plaquettes inférieure à 20 000 unités par mm^3, une injection intramusculaire peut provoquer un hématome important.

[1] Les injections intramusculaires de chloroquine peuvent être dangereuses chez l'enfant (voir pages 140 et 153).